

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 12 月 18 日 (18.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/103648 A1

BEST AVAILABLE COPY

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/055, 31/121, 31/15, 31/166, 31/167, 31/17, 31/18, 31/185, 31/194, 31/216, 31/222, 31/235, 31/275, 31/341, 31/357, 31/36, 31/381, 31/40, 31/403, 31/4035, 31/404, 31/415, 31/4164, 31/4188, 31/421, 31/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/44, 31/4402

京区 本郷 5 丁目 2 4 番 5 号 角川本郷ビル 4 F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒104-0031 東京都中央区 京橋一丁目 8 番 7 号 京橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/07131

(22) 国際出願日: 2003 年 6 月 5 日 (05.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) 優先権データ:  
特願 2002-164524 2002 年 6 月 5 日 (05.06.2002) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社 医薬分子設計研究所 (INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC.) [JP/JP]; 〒113-0033 東京都文京区 本郷 5 丁目 2 4 番 5 号 角川本郷ビル 4 F Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

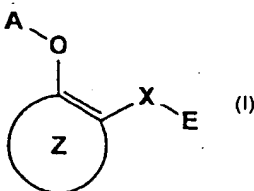
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 武藤 進 (MUTO, Susumu) [JP/JP]; 〒184-0003 東京都小金井市 緑町 1-6-7 メイプルコーポ B 202 Tokyo (JP). 板井 昭子 (ITAI, Akiko) [JP/JP]; 〒113-0033 東京都文

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THERAPEUTIC DRUG FOR DIABETES

(54) 発明の名称: 糖尿病治療薬



(57) Abstract: A medicine for the prevention of and/or treatments for diabetes or complications of diabetes, which contains as an active ingredient a substance selected from the group consisting of a compound represented by the following general formula (I): (I) {wherein X represents a connecting group in which the main chain has 2 to 5 atoms (the group has been optionally substituted); A represents hydrogen or acetyl; E represents optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and ring Z represents either arene which may have one or more substituents besides the groups represented by the formula -O-A (wherein A has the same meaning as defined above) and the formula -X-E (wherein X and E have the same meanings as defined above) or heteroarene

which may have one or more substituents besides the groups represented by the formula -O-A (wherein A has the same meaning as defined above) and the formula -X-E (wherein X and E have the same meanings as defined above)}, pharmacologically acceptable salts thereof, and hydrates and solvates of these.

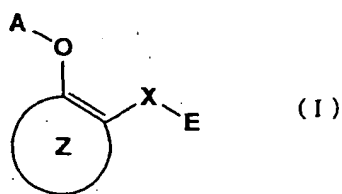
[続葉有]

WO 03/103648 A1



(57) 要約:

下記一般式 (I):



(式中、

Xは、主鎖の原子数が2ないし5である連結基（該連結基は置換基を有していてもよい）を表し、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、

環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬。

## 明 細 書

## 糖尿病治療薬

## 技術分野

本発明は、糖尿病または糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬に関する。

## 背景技術

糖尿病は何らかの原因により糖代謝が異常となり高血糖を来し、この高血糖が原因となって種々の合併症をもたらす疾患であると認識されている。従って、血糖値のコントロールが糖尿病の治療には重要な要因であることは明らかである。現在、血糖値の改善のために、インスリン製剤、ビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア系薬剤、チアゾリジンジオン系薬剤等が使われている。しかしながら、インスリン製剤は投与法に難があり、ビグアナイド製剤は最近見直されてきているものの、乳酸アシドーシスを起こしやすいために使いにくいという問題がある。また、スルホニルウレア製剤はインスリンを分泌している膵のランゲルハンス島の $\beta$ 細胞に負担をかける為に長期の使用には適さない。チアゾリジンジオン系薬剤は、この中では唯一インスリン抵抗性を改善する薬剤であるが、この薬剤に対して無反応な患者も多く、体重増加等の問題もある。従って、現在使用されている血糖降下剤では、まだ糖尿病の治療薬としては不十分であると言わざるを得ない。

$IKK-\beta$  ( $I\kappa B$  キナーゼ $\beta$  または  $I\kappa B$  キナーゼ 2) はセリノースレオニンキナーゼと呼ばれるプロテインキナーゼの一種で、 $NF-\kappa B$  の活性化に関与していることが知られているが、近年になってリン酸化を受けて活性化された  $IKK-\beta$  がインスリン抵抗性に深く関与していることが示唆された。すなわち、CD36 レセプターに血中の遊離脂肪酸が結合すると、 $PKC-\theta$  (プロテインキナーゼ C-

θ) が活性化される。それがさらに IKK-β を活性化し、活性化された IKK-β が IRS-1 (Insulin receptor substrate-1) をリン酸化することによりインスリンレセプターからのシグナル伝達を阻害するというものである。実際にインスリン抵抗性を示すマウスに IKK-β の選択阻害剤として知られているアスピリンまたはサリチル酸を高用量で投与するとインスリン抵抗性が改善したという報告がある (「ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション (Journal of Clinical Investigation)」, (米国), 2001年, 第108巻, 第3号, p. 437-446; 「サイエンス (Science)」, (米国), 2001年, 第293巻, p. 1673-1677)。しかしながら、アスピリンまたはサリチル酸はインスリン抵抗性を改善するための薬剤としては作用が不十分である。

一方、N-置換サリチルアミド誘導体、とりわけN-フェニルサリチルアミド誘導体は、米国特許第4358443号明細書に植物成長阻害剤として開示されており、医薬としては欧州特許第0221211号明細書、特開昭62-99329号公報、及び米国特許第6117859号明細書に抗炎症剤としての記載がある。また、国際公開第99/65499号パンフレット、国際公開第02/49632号パンフレット、及び国際公開第02/076918号パンフレットには NF-κB 阻害剤として、国際公開第02/051397号パンフレットにはサイトカイン産生抑制剤として開示されている。

#### 発明の開示

本発明の課題は、IKK-β を特異的に阻害することによりインスリン抵抗性を改善する薬剤を提供することにある。本発明者らは、上記の課題を解決すべく、コンピューター利用の分子設計技術により IKK-β 選択的阻害剤の探索を実施した。PDB (Protein Data Bank) に構造が登録されているプロテインキナーゼより IKK-β と相溶性の高い適切なものを選抜し、それを鋳型としてホモロジーモデリングの手法を用いて IKK-β の立体構造モデルを構築し、タンパク質への薬物分子の結合様式の自動探索プログラムを用い、アスピリンの IKK-β

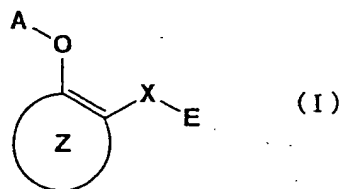


のATP結合領域への結合様式と特徴的な分子間相互作用を解析した。

その結果に基づいて、リガンドのタンパク質立体構造に基づく化合物3次元データベース自動検索プログラムを用い、Sigma-Aldrich社、Aldrich社、Maybridge社、Specsy社、Bionet社、Labotest社、Lancaster社、Tocris社、東京化成、和光純薬等で市販されている化合物データベースに登録されている化合物の中からヴァーチャルスクリーニングによりIKK- $\beta$ の特異的阻害剤となり得る化合物を選定した。更に最適化のための分子設計を行い、そこから候補化合物として選ばれたヒドロキシアリール誘導体を購入又は合成し、それらのインスリン抵抗性改善作用を検討した結果、N-置換サリチルアミド誘導体、とりわけN-アリールサリチルアミド誘導体が強いインスリン抵抗性改善作用を有することを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

すなわち、本発明は、

(1) 下記一般式(I)：



(式中、

Xは、主鎖の原子数が2ないし5である連結基（該連結基は置換基を有していてもよい）を表し、

Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、

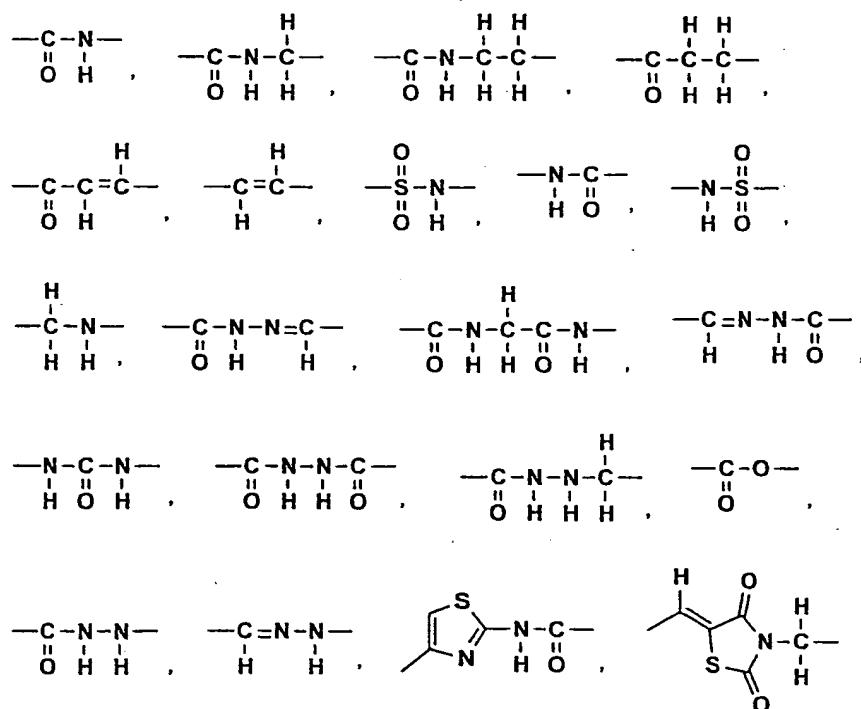
環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換

基を有していてもよいヘテロアレーンを表す) で表される化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、糖尿病の予防及び／又は治療のための医薬を提供するものである。また、本発明により上記の物質を有効成分として含む、糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬が提供される。

本発明の好適な医薬としては、

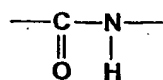
(2) Xが、下記連結基群 $\alpha$ より選択される基(該基は置換基を有していてもよい)である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

[連結基群 $\alpha$ ] 下記式：



(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する)

(3) Xが、下記式：



(式中、左側の結合手が環Zに結合し右側の結合手がEに結合する) で表される

基（該基は置換基を有していてもよい）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

（４）Ａが、水素原子である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

（５）環Ｚが、 $C_6 \sim C_{10}$ のアレーン（該アレーンは、式－Ｏ－Ａ（式中、Ａは一般式（Ｉ）における定義と同義である）及び式－Ｘ－Ｅ（式中、Ｘ及びＥは一般式（Ｉ）における定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよい）、又は５ないし１３員のヘテロアレーン（該ヘテロアレーンは、式－Ｏ－Ａ（式中、Ａは一般式（Ｉ）における定義と同義である）及び式－Ｘ－Ｅ（式中、Ｘ及びＥは一般式（Ｉ）における定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよい）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

（６）環Ｚが、下記環群β：

〔環群β〕ベンゼン環、ナフタレン環、チオフェン環、ピリジン環、インドール環、キノキサリン環、及びカルバゾール環

より選択される環（該環は、式－Ｏ－Ａ（式中、Ａは一般式（Ｉ）における定義と同義である）及び式－Ｘ－Ｅ（式中、Ｘ及びＥは一般式（Ｉ）における定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよい）である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

（７）環Ｚが、式－Ｏ－Ａ（式中、Ａは一般式（Ｉ）における定義と同義である）及び式－Ｘ－Ｅ（式中、Ｘ及びＥは一般式（Ｉ）における定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいベンゼン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から

選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(8) 環 Z が、式-O-A (式中、A は一般式 (I) における定義と同義である) 及び式-X-E (式中、X 及び E は一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他にハロゲン原子を更に有するベンゼン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(9) 環 Z が、式-O-A (式中、A は一般式 (I) における定義と同義である) 及び式-X-E (式中、X 及び E は一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他に置換基を更に有していてもよいナフタレン環である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(10) E が、置換基を有していてもよい  $C_6 \sim C_{10}$  のアリール基、又は置換基を有していてもよい 5 ないし 13 員のヘテロアリール基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(11) E が、置換基を有していてもよいフェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(12) E が、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬、

(13) E が、置換基を有していてもよい 5 員のヘテロアリール基である化合物及び薬理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む上記の医薬を挙げることができる。

別の観点からは、本発明により、上記の (1) ~ (13) の医薬の製造のための上記の各物質の使用が提供される。

また、本発明により、ヒトを含む哺乳類動物において、糖尿病又は糖尿病の合併

症を予防及び／又は治療する方法であって、上記の物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

発明を実施するための最良の形態

本発明の理解のために「国際公開第02/49632号パンフレット」の開示を参照することは有用である。上記「国際公開第02/49632号パンフレット」の開示の全てを参照として本明細書の開示に含める。

本明細書において用いられる用語の意味は以下の通りである。

「ハロゲン原子」としては、特に言及する場合を除き、弗素原子、塩素原子、臭素原子、又は沃素原子のいずれを用いてもよい。

「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、アリール基、アリーレン基、アラルキル基、架橋環式炭化水素基、スピロ環式炭化水素基、及びテルペン系炭化水素等が挙げられる。

「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキリデン基等の直鎖状又は分枝鎖状の1価若しくは2価の非環式炭化水素基；シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基、シクロアルキルーアルキル基、シクロアルキレン基、シクロアルケニレン基等の飽和又は不飽和の1価若しくは2価の脂環式炭化水素基等が挙げられる。

「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、ネオペンチル、1, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、*n*-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、1-エチルー1-メチルプロピル、*n*-ヘブチル、

n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル等の $C_1 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

「アルケニル基」としては、例えば、ビニル、プロパー1-エン-1-イル、アリル、イソプロペニル、ブター1-エン-1-イル、ブター2-エン-1-イル、ブター3-エン-1-イル、2-メチルプロパー2-エン-1-イル、1-メチルプロパー2-エン-1-イル、ペンター1-エン-1-イル、ペンター2-エン-1-イル、ペンター3-エン-1-イル、ペンター4-エン-1-イル、3-メチルブター2-エン-1-イル、3-メチルブター3-エン-1-イル、ヘキサ-1-エン-1-イル、ヘキサ-2-エン-1-イル、ヘキサ-3-エン-1-イル、ヘキサ-4-エン-1-イル、ヘキサ-5-エン-1-イル、4-メチルペンター3-エン-1-イル、4-メチルペンター3-エン-1-イル、ヘプター1-エン-1-イル、ヘプター6-エン-1-イル、オクター1-エン-1-イル、オクター7-エン-1-イル、ノナ-1-エン-1-イル、ノナ-8-エン-1-イル、デカー1-エン-1-イル、デカー9-エン-1-イル、ウンデカー1-エン-1-イル、ウンデカー10-エン-1-イル、ドデカー1-エン-1-イル、ドデカー11-エン-1-イル、トリデカー1-エン-1-イル、トリデカー12-エン-1-イル、テトラデカー1-エン-1-イル、テトラデカー13-エン-1-イル、ペンタデカー1-エン-1-イル、ペンタデカー14-エン-1-イル等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル基が挙げられる。

「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、プロパー1-イン-1-イル、プロパー2-イン-1-イル、ブター1-イン-1-イル、ブター3-イン-1-イル、1-メチルプロパー2-イン-1-イル、ペンター1-イン-1-イル、ペンター4-イン-1-イル、ヘキサ-1-イン-1-イル、ヘキサ-5-イン-1-イル、ヘプター1-イン-1-イル、ヘプター6-イン-1-イル、オクター1-イン-1-イル、オクター7-イン-1-イル、ノナ-1-イン-1-イル

イル、ノナ-8-イン-1-イル、デカ-1-イン-1-イル、デカ-9-イン-1-イル、ウンデカ-1-イン-1-イル、ウンデカ-10-イン-1-イル、ドデカ-1-イン-1-イル、ドデカ-11-イン-1-イル、トリデカ-1-イン-1-イル、トリデカ-12-イン-1-イル、テトラデカ-1-イン-1-イル、テトラデカ-13-イン-1-イル、ペンタデカ-1-イン-1-イル、ペンタデカ-14-イン-1-イル等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル基が挙げられる。

「アルキレン基」としては、例えば、メチレン、エチレン、エタン-1, 1-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-1, 2-ジイル、プロパン-2, 2-ジイル、ブタン-1, 4-ジイル、ペンタン-1, 5-ジイル、ヘキサ-1, 6-ジイル、1, 1, 4, 4-テトラメチルブタン-1, 4-ジイル等の $C_1 \sim C_8$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基が挙げられる。

「アルケニレン基」としては、例えば、エテン-1, 2-ジイル、プロペン-1, 3-ジイル、ブタ-1-エン-1, 4-ジイル、ブタ-2-エン-1, 4-ジイル、2-メチルプロペン-1, 3-ジイル、ペンタ-2-エン-1, 5-ジイル、ヘキサ-3-エン-1, 6-ジイル等の $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキレン基が挙げられる。

「アルキリデン基」としては、例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン等の $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキリデン基が挙げられる。

「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等の $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルキル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インダニル、2-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル等の基が挙げられる。

「シクロアルケニル基」としては、例えば、2-シクロプロペン-1-イル、2-シクロブテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の $C_3 \sim C_6$ のシクロアルケニル基が挙げられる。

なお、上記「シクロアルケニル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インダニル、2-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル、1-インデニル、2-インデニル等の基が挙げられる。

「シクロアルカンジエニル基」としては、例えば、2, 4-シクロペンタンジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサンジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサンジエン-1-イル等の $C_5 \sim C_6$ のシクロアルカンジエニル基が挙げられる。なお、上記「シクロアルカンジエニル基」は、ベンゼン環、ナフタレン環等と縮環していてもよく、例えば、1-インデニル、2-インデニル等の基が挙げられる。

「シクロアルキル-アルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が、「シクロアルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、シクロプロピルメチル、1-シクロプロピルエチル、2-シクロプロピルエチル、3-シクロプロピルプロピル、4-シクロプロピルブチル、5-シクロプロピルペンチル、6-シクロプロピルヘキシル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、6-シクロオクチルヘキシル等の $C_4 \sim C_{14}$ のシクロアルキル-アルキル基が挙げられる。

「シクロアルキレン基」としては、例えば、シクロプロパン-1, 1-ジイル、シクロプロパン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 1-ジイル、シクロブタン-1, 2-ジイル、シクロブタン-1, 3-ジイル、シクロペンタン-1, 1



ージイル、シクロペンタン-1, 2-ジイル、シクロペンタン-1, 3-ジイル、シクロヘキサン-1, 1-ジイル、シクロヘキサン-1, 2-ジイル、シクロヘキサン-1, 3-ジイル、シクロヘキサン-1, 4-ジイル、シクロヘプタン-1, 1-ジイル、シクロヘプタン-1, 2-ジイル、シクロオクタン-1, 1-ジイル、シクロオクタン-1, 2-ジイル等の $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキレン基が挙げられる。

「シクロアルケニレン基」としては、例えば、2-シクロプロペン-1, 1-ジイル、2-シクロブテン-1, 1-ジイル、2-シクロペンテン-1, 1-ジイル、3-シクロペンテン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 2-ジイル、2-シクロヘキセン-1, 4-ジイル、3-シクロヘキセン-1, 1-ジイル、1-シクロブテン-1, 2-ジイル、1-シクロペンテン-1, 2-ジイル、1-シクロヘキセン-1, 2-ジイル等の $C_3 \sim C_6$ のシクロアルケニレン基が挙げられる。

「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリール基が挙げられる。

なお、上記「アリール基」は、上記「 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基」、「 $C_3 \sim C_6$ のシクロアルケニル基」、又は「 $C_5 \sim C_6$ のシクロアルカンジエニル基」等と縮環していてもよく、例えば、4-インダニル、5-インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-5-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イル、3-アセナフテニル、4-アセナフテニル、インデン-4-イル、インデン-5-イル、インデン-6-イル、インデン-7-イル、4-フェナレニル、5-フェナレニル、6-フェナレニル、7-フェナレニル、8-フェナレニル、9-フェナレニル等の基が挙げられる。

「アリーレン基」としては、例えば、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン、ナフタレン-1, 2-ジイル、ナフタレン-1, 3-ジイル、ナフタレン-1, 4-ジイル、ナフタレン-1, 5-ジイル、ナフタレン-

1, 6-ジイル、ナフタレン-1, 7-ジイル、ナフタレン-1, 8-ジイル、ナフタレン-2, 3-ジイル、ナフタレン-2, 4-ジイル、ナフタレン-2, 5-ジイル、ナフタレン-2, 6-ジイル、ナフタレン-2, 7-ジイル、ナフタレン-2, 8-ジイル、アントラセン-1, 4-ジイル等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリーレン基が挙げられる。

「アラルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が、「アリアル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ベンジル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、アントラセニルメチル、フェナントレニルメチル、アセナフチレニルメチル、ジフェニルメチル、1-フェネチル、2-フェネチル、1-(1-ナフチル)エチル、1-(2-ナフチル)エチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-フェニルプロピル、3-(1-ナフチル)プロピル、3-(2-ナフチル)プロピル、4-フェニルブチル、4-(1-ナフチル)ブチル、4-(2-ナフチル)ブチル、5-フェニルペンチル、5-(1-ナフチル)ペンチル、5-(2-ナフチル)ペンチル、6-フェニルヘキシル、6-(1-ナフチル)ヘキシル、6-(2-ナフチル)ヘキシル等の $C_7 \sim C_{16}$ のアラルキル基が挙げられる。

「架橋環式炭化水素基」としては、例えば、ビシクロ[2. 1. 0]ペンチル、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビシクロ[2. 2. 1]オクチル、アダマンチル等の基が挙げられる。

「スピロ環式炭化水素基」としては、例えば、スピロ[3. 4]オクチル、スピロ[4. 5]デカ-1, 6-ジエニル等の基が挙げられる。

「テルペン系炭化水素」としては、例えば、ゲラニル、ネリル、リナリル、フィチル、メンチル、ボルニル等の基が挙げられる。

「ハロゲン化アルキル基」としては、「アルキル基」の1つの水素原子が「ハロゲン原子」で置換された基が挙げられ、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブロモメチル、ヨードメチル、ジヨードメ

チル、トリヨードメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ヘプタフルオロプロピル、ヘプタフルオロイソプロピル、ノナフルオロブチル、パーフルオロヘキシル等の1乃至13個のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキル基が挙げられる。

「ヘテロ環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式ヘテロアリアル基、並びに、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1乃至3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

「単環式ヘテロアリアル基」としては、例えば、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、(1, 2, 3-オキサジアゾール)-4-イル、(1, 2, 3-オキサジアゾール)-5-イル、(1, 2, 4-オキサジアゾール)-3-イル、(1, 2, 4-オキサジアゾール)-5-イル、(1, 2, 5-オキサジアゾール)-3-イル、(1, 2, 5-オキサジアゾール)-4-イル、(1, 3, 4-オキサジアゾール)-2-イル、(1, 3, 4-オキサジアゾール)-5-イル、フラザニル、(1, 2, 3-チアジアゾール)-4-イル、(1, 2, 3-チアジアゾール)-5-イル、(1, 2, 4-チアジアゾール)-3-イル、(1, 2, 4-チアジアゾール)-5-イル、(1, 2, 5-チアジアゾール)-3-イル、(1, 2, 5-チアジアゾール)-4-イル、(1, 3, 4-チアジアゾリル)-2-イル、(1, 3, 4-チアジ

アゾリル) - 5 - イル、(1H-1, 2, 3-トリアゾール) - 1 - イル、(1H-1, 2, 3-トリアゾール) - 4 - イル、(1H-1, 2, 3-トリアゾール) - 5 - イル、(2H-1, 2, 3-トリアゾール) - 2 - イル、(2H-1, 2, 3-トリアゾール) - 4 - イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール) - 1 - イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール) - 3 - イル、(1H-1, 2, 4-トリアゾール) - 5 - イル、(4H-1, 2, 4-トリアゾール) - 3 - イル、(4H-1, 2, 4-トリアゾール) - 4 - イル、(1H-テトラゾール) - 1 - イル、(1H-テトラゾール) - 5 - イル、(2H-テトラゾール) - 2 - イル、(2H-テトラゾール) - 5 - イル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピラジニル、(1, 2, 3-トリアジン) - 4 - イル、(1, 2, 3-トリアジン) - 5 - イル、(1, 2, 4-トリアジン) - 3 - イル、(1, 2, 4-トリアジン) - 5 - イル、(1, 2, 4-トリアジン) - 6 - イル、(1, 3, 5-トリアジン) - 2 - イル、1-アゼピニル、1-アゼピニル、2-アゼピニル、3-アゼピニル、4-アゼピニル、(1, 4-オキサゼピン) - 2 - イル、(1, 4-オキサゼピン) - 3 - イル、(1, 4-オキサゼピン) - 5 - イル、(1, 4-オキサゼピン) - 6 - イル、(1, 4-オキサゼピン) - 7 - イル、(1, 4-チアゼピン) - 2 - イル、(1, 4-チアゼピン) - 3 - イル、(1, 4-チアゼピン) - 5 - イル、(1, 4-チアゼピン) - 6 - イル、(1, 4-チアゼピン) - 7 - イル等の5乃至7員の単環式ヘテロアリール基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリール基」としては、例えば、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル、4-ベンゾフラニル、5-ベンゾフラニル、6-ベンゾフラニル、7-ベンゾフラニル、1-イソベンゾフラニル、4-イソベンゾフラニル、5-イソベンゾフラニル、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル、1-ベンゾ[c]チエニル、4-ベンゾ[c]チエニル、5-ベンゾ[c]チエニル、1-インドリル、1-インドリル、

2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル、(2H-イソインドール)-1-イル、(2H-イソインドール)-2-イル、(2H-イソインドール)-4-イル、(2H-イソインドール)-5-イル、(1H-インダゾール)-1-イル、(1H-インダゾール)-3-イル、(1H-インダゾール)-4-イル、(1H-インダゾール)-5-イル、(1H-インダゾール)-6-イル、(1H-インダゾール)-7-イル、(2H-インダゾール)-1-イル、(2H-インダゾール)-2-イル、(2H-インダゾール)-4-イル、(2H-インダゾール)-5-イル、2-ベンゾオキサゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、4-ベンゾオキサゾリル、5-ベンゾオキサゾリル、6-ベンゾオキサゾリル、7-ベンゾオキサゾリル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール)-3-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール)-4-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール)-5-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール)-6-イル、(1, 2-ベンゾイソオキサゾール)-7-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール)-3-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール)-4-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール)-5-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール)-6-イル、(2, 1-ベンゾイソオキサゾール)-7-イル、2-ベンゾチアゾリル、4-ベンゾチアゾリル、5-ベンゾチアゾリル、6-ベンゾチアゾリル、7-ベンゾチアゾリル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール)-3-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール)-4-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール)-5-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール)-6-イル、(1, 2-ベンゾイソチアゾール)-7-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール)-3-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール)-4-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール)-5-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール)-6-イル、(2, 1-ベンゾイソチアゾール)-7-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール)-4-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール)-5-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール)-6-イル、(1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾール)-7-イル、(2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール)-4-イル、(2, 1, 3

-ベンゾオキサジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール)  
 - 4-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 5-イル、(1, 2, 3-  
 ベンゾチアジアゾール) - 6-イル、(1, 2, 3-ベンゾチアジアゾール) - 7  
 -イル、(2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール) - 4-イル、(2, 1, 3-ベン  
 ゾチアジアゾール) - 5-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 1-イル、(1  
 H-ベンゾトリアゾール) - 4-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 5-イル、  
 (1H-ベンゾトリアゾール) - 6-イル、(1H-ベンゾトリアゾール) - 7-  
 イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 2-イル、(2H-ベンゾトリアゾール)  
 - 4-イル、(2H-ベンゾトリアゾール) - 5-イル、2-キノリル、3-キノ  
 リル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリ  
 ル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリ  
 ル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル、3-シンノリニ  
 ル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニ  
 ル、8-シンノリニル、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニ  
 ル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル、2-キノキサリ  
 ニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル、1-フタラジニル、5-フタ  
 ラジニル、6-フタラジニル、2-ナフチリジニル、3-ナフチリジニル、4-  
 ナフチリジニル、2-プリニル、6-プリニル、7-プリニル、8-プリニル、  
 2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル、  
 1-カルバゾリル、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル、4-カルバゾリル、  
 9-カルバゾリル、2-( $\alpha$ -カルボリニル)、3-( $\alpha$ -カルボリニル)、4-  
 ( $\alpha$ -カルボリニル)、5-( $\alpha$ -カルボリニル)、6-( $\alpha$ -カルボリニル)、7-  
 ( $\alpha$ -カルボリニル)、8-( $\alpha$ -カルボリニル)、9-( $\alpha$ -カルボリニル)、  
 1-( $\beta$ -カルボニリル)、3-( $\beta$ -カルボニリル)、4-( $\beta$ -カルボニリル)、  
 5-( $\beta$ -カルボニリル)、6-( $\beta$ -カルボニリル)、7-( $\beta$ -カルボニリル)、  
 8-( $\beta$ -カルボニリル)、9-( $\beta$ -カルボニリル)、1-( $\gamma$ -カルボリニル)、  
 2-( $\gamma$ -カルボリニル)、4-( $\gamma$ -カルボリニル)、5-( $\gamma$ -カルボリニル)、

6-( $\gamma$ -カルボリニル)、7-( $\gamma$ -カルボリニル)、8-( $\gamma$ -カルボリニル)、  
9-( $\gamma$ -カルボリニル)、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジ  
ニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル、1-フェノキサジニル、2-フェ  
ノキサジニル、3-フェノキサジニル、4-フェノキサジニル、10-フェノキ  
サジニル、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニ  
ル、4-フェノチアジニル、10-フェノチアジニル、1-フェナジニル、2-  
フェナジニル、1-フェナントリジニル、2-フェナントリジニル、3-フェナ  
ントリジニル、4-フェナントリジニル、6-フェナントリジニル、7-フェナ  
ントリジニル、8-フェナントリジニル、9-フェナントリジニル、10-フェ  
ナントリジニル、2-フェナントロリニル、3-フェナントロリニル、4-フェ  
ナントロリニル、5-フェナントロリニル、6-フェナントロリニル、7-フェ  
ナントロリニル、8-フェナントロリニル、9-フェナントロリニル、10-フ  
ェナントロリニル、1-チアントレニル、2-チアントレニル、1-インドリジ  
ニル、2-インドリジニル、3-インドリジニル、5-インドリジニル、6-イ  
ンドリジニル、7-インドリジニル、8-インドリジニル、1-フェノキサチイ  
ニル、2-フェノキサチイニル、3-フェノキサチイニル、4-フェノキサチイ  
ニル、チエノ〔2, 3-b〕フリル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラ  
ゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔11, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,  
5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-  
a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2,  
4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリダジニル等の8乃至14員の縮合多環式ヘテ  
ロアリール基が挙げられる。

「単環式非芳香族ヘテロ環基」としては、例えば、1-アジリジニル、1-アゼチ  
ジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-テトラ  
ヒドロフリル、3-テトラヒドロフリル、チオラニル、1-イミダゾリジニル、  
2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラ  
ゾリジニル、4-ピラゾリジニル、1-(2-ピロリニル)、1-(2-イミダゾ

リニル)、2-(2-イミダゾリニル)、1-(2-ピラゾリニル)、3-(2-ピラゾリニル)、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ホモピペリジニル、2-テトラヒドロピラニル、モルホリノ、(チオモルホリン)-4-イル、1-ピペラジニル、1-ホモピペラジニル等の3乃至7員の飽和若しくは不飽和の単環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環基」としては、例えば、2-キヌクリジニル、2-クロマニル、3-クロマニル、4-クロマニル、5-クロマニル、6-クロマニル、7-クロマニル、8-クロマニル、1-イソクロマニル、3-イソクロマニル、4-イソクロマニル、5-イソクロマニル、6-イソクロマニル、7-イソクロマニル、8-イソクロマニル、2-チオクロマニル、3-チオクロマニル、4-チオクロマニル、5-チオクロマニル、6-チオクロマニル、7-チオクロマニル、8-チオクロマニル、1-イソチオクロマニル、3-イソチオクロマニル、4-イソチオクロマニル、5-イソチオクロマニル、6-イソチオクロマニル、7-イソチオクロマニル、8-イソチオクロマニル、1-インドリニル、2-インドリニル、3-インドリニル、4-インドリニル、5-インドリニル、6-インドリニル、7-インドリニル、1-イソインドリニル、2-イソインドリニル、4-イソインドリニル、5-イソインドリニル、2-(4H-クロメニル)、3-(4H-クロメニル)、4-(4H-クロメニル)、5-(4H-クロメニル)、6-(4H-クロメニル)、7-(4H-クロメニル)、8-(4H-クロメニル)、1-イソクロメニル、3-イソクロメニル、4-イソクロメニル、5-イソクロメニル、6-イソクロメニル、7-イソクロメニル、8-イソクロメニル、1-(1H-ピロリジニル)、2-(1H-ピロリジニル)、3-(1H-ピロリジニル)、5-(1H-ピロリジニル)、6-(1H-ピロリジニル)、7-(1H-ピロリジニル)等の8乃至10員の飽和若しくは不飽和の縮合多環式非芳香族ヘテロ環基が挙げられる。

上記「ヘテロ環基」の中で、環系を構成する原子(環原子)として、結合手を有する窒素原子の他に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ



原子 1 乃至 3 種を有していてもよい単環式又は縮合多環式ヘテロアリール基、並びに、環系を構成する原子（環原子）として、結合手を有する窒素原子の他に、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子 1 乃至 3 種を有していてもよい単環式又は縮合多環式非芳香族ヘテロ環基を「環状アミノ基」と称し、例えば、1-ピロリジニル、1-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、1-オキサゾリジニル、1-チアゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル、チオモルホリン-4-イル、1-ホモピペリジニル、1-ホモピペラジニル、2-ピロリン-1-イル、2-イミダゾリン-1-イル、2-ピラゾリン-1-イル、1-インドリニル、2-イソインドリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、1-インドリル、1-インダゾリル、2-イソインドリル等の基が挙げられる。

上記「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」、「シクロアルカンジエニル基」、「アリール基」、「シクロアルキレン基」、「シクロアルケニレン基」、「アリーレン基」、「架橋環式炭化水素基」、「スピロ環式炭化水素基」、及び「ヘテロ環基」を総称して「環式基」と称する。また、該「環式基」の中で、特に「アリール基」、「アリーレン基」、「単環式ヘテロアリール基」、及び「縮合多環式ヘテロアリール基」を総称して「芳香環式基」と称する。

「炭化水素-オキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。「炭化水素-オキシ基」としては、例えば、アルコキシ基（アルキル-オキシ基）、アルケニル-オキシ基、アルキニル-オキシ基、シクロアルキル-オキシ基、シクロアルキル-アルキル-オキシ基等の脂肪族炭化水素-オキシ基；アリール-オキシ基；アラルキル-オキシ基；アルキレン-ジオキシ基等が挙げられる。

「アルコキシ基（アルキル-オキシ基）」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブト

キシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、ネオペンチルオキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-エチルプロポキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペンチルオキシ、3-メチルペンチルオキシ、2-メチルペンチルオキシ、1-メチルペンチルオキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ、2-エチルブトキシ、1-エチルブトキシ、1-エチル-1-メチルプロポキシ、n-ヘプチルオキシ、n-オクチルオキシ、n-ノニルオキシ、n-デシルオキシ、n-ウンデシルオキシ、n-ドデシルオキシ、n-トリデシルオキシ、n-テトラデシルオキシ、n-ペンタデシルオキシ等のC<sub>1</sub>~C<sub>15</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。

「アルケニル-オキシ基」としては、例えば、ビニルオキシ、(プロパー-1-エン-1-イル) オキシ、アリルオキシ、イソプロペニルオキシ、(ブター-1-エン-1-イル) オキシ、(ブター-2-エン-1-イル) オキシ、(ブター-3-エン-1-イル) オキシ、(2-メチルプロパー-2-エン-1-イル) オキシ、(1-メチルプロパー-2-エン-1-イル) オキシ、(ペンター-1-エン-1-イル) オキシ、(ペンター-2-エン-1-イル) オキシ、(ペンター-3-エン-1-イル) オキシ、(ペンター-4-エン-1-イル) オキシ、(3-メチルブター-2-エン-1-イル) オキシ、(3-メチルブター-3-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー-1-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー-2-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー-3-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー-4-エン-1-イル) オキシ、(ヘキサー-5-エン-1-イル) オキシ、(4-メチルペンター-3-エン-1-イル) オキシ、(4-メチルペンター-3-エン-1-イル) オキシ、(ヘプター-1-エン-1-イル) オキシ、(ヘプター-6-エン-1-イル) オキシ、(オクター-1-エン-1-イル) オキシ、(オクター-7-エン-1-イル) オキシ、(ノナー-1-エン-1-イル) オキシ、(ノナー-8-エン-1-イル) オキシ、(デカー-1-エン-1-イル) オキシ、(デカー-9-エン-1-イル) オキシ、(ウンデカー-1-エン-1-イル)

オキシ、(ウンデカー10-エン-1-イル) オキシ、(ドデカー1-エン-1-イル) オキシ、(ドデカー11-エン-1-イル) オキシ、(トリデカー1-エン-1-イル) オキシ、(トリデカー12-エン-1-イル) オキシ、(テトラデカー1-エン-1-イル) オキシ、(テトラデカー13-エン-1-イル) オキシ、(ペンタデカー1-エン-1-イル) オキシ、(ペンタデカー14-エン-1-イル) オキシ等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル-オキシ基が挙げられる。

「アルキニル-オキシ基」としては、例えば、エチニルオキシ、(プロパー1-イン-1-イル) オキシ、(プロパー2-イン-1-イル) オキシ、(ブター1-イン-1-イル) オキシ、(ブター3-イン-1-イル) オキシ、(1-メチルプロパー2-イン-1-イル) オキシ、(ペンター1-イン-1-イル) オキシ、(ペンター4-イン-1-イル) オキシ、(ヘキサー1-イン-1-イル) オキシ、(ヘキサー5-イン-1-イル) オキシ、(ヘプター1-イン-1-イル) オキシ、(ヘプター6-イン-1-イル) オキシ、(オクター1-イン-1-イル) オキシ、(オクター7-イン-1-イル) オキシ、(ノナー1-イン-1-イル) オキシ、(ノナー8-イン-1-イル) オキシ、(デカー1-イン-1-イル) オキシ、(デカー9-イン-1-イル) オキシ、(ウンデカー1-イン-1-イル) オキシ、(ウンデカー10-イン-1-イル) オキシ、(ドデカー1-イン-1-イル) オキシ、(ドデカー11-イン-1-イル) オキシ、(トリデカー1-イン-1-イル) オキシ、(トリデカー12-イン-1-イル) オキシ、(テトラデカー1-イン-1-イル) オキシ、(テトラデカー13-イン-1-イル) オキシ、(ペンタデカー1-イン-1-イル) オキシ、(ペンタデカー14-イン-1-イル) オキシ等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル-オキシ基が挙げられる。

「シクロアルキル-オキシ基」としては、例えば、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ等の $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル-オキシ基が挙げられる。

「シクロアルキル-アルキル-オキシ基」としては、例えば、シクロプロピルメ

トキシ、1-シクロプロピルエトキシ、2-シクロプロピルエトキシ、3-シクロプロピルプロポキシ、4-シクロプロピルブトキシ、5-シクロプロピルペンチルオキシ、6-シクロプロピルヘキシルオキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ、2-シクロヘキシルエトキシ、3-シクロヘキシルプロポキシ、4-シクロヘキシルブトキシ、シクロヘプチルメトキシ、シクロオクチルメトキシ、6-シクロオクチルヘキシルオキシ等の $C_4 \sim C_{14}$ のシクロアルキル-アルキル-オキシ基が挙げられる。

「アリール-オキシ基」としては、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ、アントリルオキシ、フェナントリルオキシ、アセナフチレニルオキシ等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリール-オキシ基が挙げられる。

「アラルキル-オキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ、1-ナフチルメトキシ、2-ナフチルメトキシ、アントラセニルメトキシ、フェナントレニルメトキシ、アセナフチレニルメトキシ、ジフェニルメトキシ、1-フェネチルオキシ、2-フェネチルオキシ、1-(1-ナフチル)エトキシ、1-(2-ナフチル)エトキシ、2-(1-ナフチル)エトキシ、2-(2-ナフチル)エトキシ、3-フェニルプロポキシ、3-(1-ナフチル)プロポキシ、3-(2-ナフチル)プロポキシ、4-フェニルブトキシ、4-(1-ナフチル)ブトキシ、4-(2-ナフチル)ブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、5-(1-ナフチル)ペンチルオキシ、5-(2-ナフチル)ペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ、6-(1-ナフチル)ヘキシルオキシ、6-(2-ナフチル)ヘキシルオキシ等の $C_7 \sim C_{16}$ のアラルキル-オキシ基が挙げられる。

「アルキレンジオキシ基」としては、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、1-メチルメチレンジオキシ、1,1-ジメチルメチレンジオキシ等の基が挙げられる。

「ハロゲン化アルコキシ基 (ハロゲン化アルキル-オキシ基)」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「ハロゲン化アルキル基」で置換された基が挙げられ、

例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ブロモメトキシ、ヨードメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロプロポキシ、ヘプタフルオロイソプロポキシ、ノナフルオロプロトキシ、パーフルオロヘキシルオキシ等の1乃至13個のハロゲン原子で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。

「ヘテロ環-オキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。「ヘテロ環-オキシ基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-オキシ基、縮合多環式ヘテロアリール-オキシ基、単環式非芳香族ヘテロ環-オキシ基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-オキシ基等が挙げられる。

「単環式ヘテロアリール-オキシ基」としては、例えば、3-チエニルオキシ、(イソキサゾール-3-イル)オキシ、(チアゾール-4-イル)オキシ、2-ピリジルオキシ、3-ピリジルオキシ、4-ピリジルオキシ、(ピリミジン-4-イル)オキシ等の基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリール-オキシ基」としては、5-インドリルオキシ、(ベンズイミダゾール-2-イル)オキシ、2-キノリルオキシ、3-キノリルオキシ、4-キノリルオキシ等の基が挙げられる。

「単環式非芳香族ヘテロ環-オキシ基」としては、例えば、3-ピロリジニルオキシ、4-ピペリジニルオキシ等の基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環-オキシ基」としては、例えば、3-インドリニルオキシ、4-クロマニルオキシ等の基が挙げられる。

「炭化水素-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。「炭化水素-スルファニル基」としては、例えば、アルキル-スルファニル基、アルケニル-スルファニル基、アルキニル-スルファニル基等が挙げられる。

ル基、シクロアルキル－スルファニル基、シクロアルキル－アルキル－スルファニル基等の脂肪族炭化水素－スルファニル基；アリール－スルファニル基、アラキル－スルファニル基等が挙げられる。

「アルキル－スルファニル基」としては、例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、*n*－プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、*n*－ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、*sec*－ブチルスルファニル、*tert*－ブチルスルファニル、*n*－ペンチルスルファニル、イソペンチルスルファニル、(2－メチルブチル)スルファニル、(1－メチルブチル)スルファニル、ネオペンチルスルファニル、(1, 2－ジメチルプロピル)スルファニル、(1－エチルプロピル)スルファニル、*n*－ヘキシルスルファニル、(4－メチルペンチル)スルファニル、(3－メチルペンチル)スルファニル、(2－メチルペンチル)スルファニル、(1－メチルペンチル)スルファニル、(3, 3－ジメチルブチル)スルファニル、(2, 2－ジメチルブチル)スルファニル、(1, 1－ジメチルブチル)スルファニル、(1, 2－ジメチルブチル)スルファニル、(1, 3－ジメチルブチル)スルファニル、(2, 3－ジメチルブチル)スルファニル、(2－エチルブチル)スルファニル、(1－エチルブチル)スルファニル、(1－エチル－1－メチルプロピル)スルファニル、*n*－ヘプチルスルファニル、*n*－オクチルスルファニル、*n*－ノニルスルファニル、*n*－デシルスルファニル、*n*－ウンデシルスルファニル、*n*－ドデシルスルファニル、*n*－トリデシルスルファニル、*n*－テトラデシルスルファニル、*n*－ペンタデシルスルファニル等のC<sub>1</sub>～C<sub>15</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のアルキル－スルファニル基が挙げられる。

「アルケニル－スルファニル基」としては、例えば、ビニルスルファニル、(プロパー1－エン－1－イル)スルファニル、アリルスルファニル、イソプロペニルスルファニル、(ブター1－エン－1－イル)スルファニル、(ブター2－エン－1－イル)スルファニル、(ブター3－エン－1－イル)スルファニル、(2－メチルプロパー2－エン－1－イル)スルファニル、(1－メチルプロパー2－エン－1－イル)スルファニル、(ペンター1－エン－1－イル)スルファニル、(ペ

ンター2-エン-1-イル) スルファニル、(ペンター3-エン-1-イル) スルファニル、(ペンター4-エン-1-イル) スルファニル、(3-メチルブター2-エン-1-イル) スルファニル、(3-メチルブター3-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサー1-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサー2-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサー3-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサー4-エン-1-イル) スルファニル、(ヘキサー5-エン-1-イル) スルファニル、(4-メチルペンター3-エン-1-イル) スルファニル、(4-メチルペンター3-エン-1-イル) スルファニル、(ヘプター1-エン-1-イル) スルファニル、(ヘプター6-エン-1-イル) スルファニル、(オクター1-エン-1-イル) スルファニル、(オクター7-エン-1-イル) スルファニル、(ノナー1-エン-1-イル) スルファニル、(ノナー8-エン-1-イル) スルファニル、(デカー1-エン-1-イル) スルファニル、(デカー9-エン-1-イル) スルファニル、(ウンデカー1-エン-1-イル) スルファニル、(ウンデカー10-エン-1-イル) スルファニル、(ドデカー1-エン-1-イル) スルファニル、(ドデカー11-エン-1-イル) スルファニル、(トリデカー1-エン-1-イル) スルファニル、(トリデカー12-エン-1-イル) スルファニル、(テトラデカー1-エン-1-イル) スルファニル、(テトラデカー13-エン-1-イル) スルファニル、(ペンタデカー1-エン-1-イル) スルファニル、(ペンタデカー14-エン-1-イル) スルファニル等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のアルケニル-スルファニル基が挙げられる。

「アルキニル-スルファニル基」としては、例えば、エチニルスルファニル、(プロパー1-イン-1-イル) スルファニル、(プロパー2-イン-1-イル) スルファニル、(ブター1-イン-1-イル) スルファニル、(ブター3-イン-1-イル) スルファニル、(1-メチルプロパー2-イン-1-イル) スルファニル、(ペンター1-イン-1-イル) スルファニル、(ペンター4-イン-1-イル) スルファニル、(ヘキサー1-イン-1-イル) スルファニル、(ヘキサー5-イン-1-イル) スルファニル、(ヘプター1-イン-1-イル、(ヘプター6-イ

ン-1-イル) スルファニル、(オクター-1-イン-1-イル) スルファニル、(オクター-7-イン-1-イル) スルファニル、(ノナー-1-イン-1-イル) スルファニル、(ノナー-8-イン-1-イル) スルファニル、(デカー-1-イン-1-イル) スルファニル、(デカー-9-イン-1-イル) スルファニル、(ウンデカー-1-イン-1-イル) スルファニル、(ウンデカー-10-イン-1-イル) スルファニル、(ドデカー-1-イン-1-イル) スルファニル、(ドデカー-11-イン-1-イル) スルファニル、(トリデカー-1-イン-1-イル) スルファニル、(トリデカー-12-イン-1-イル) スルファニル、(テトラデカー-1-イン-1-イル) スルファニル、(テトラデカー-13-イン-1-イル) スルファニル、(ペンタデカー-1-イン-1-イル) スルファニル、(ペンタデカー-14-イン-1-イル) スルファニル等の  $C_2 \sim C_{15}$  の直鎖状又は分枝鎖状のアルキニル-スルファニル基が挙げられる。

「シクロアルキル-スルファニル基」としては、例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロブチルスルファニル、シクロペンチルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘプチルスルファニル、シクロオクチルスルファニル等の  $C_3 \sim C_8$  のシクロアルキル-スルファニル基が挙げられる。

「シクロアルキル-アルキル-スルファニル基」としては、例えば、(シクロプロピルメチル) スルファニル、(1-シクロプロピルエチル) スルファニル、(2-シクロプロピルエチル) スルファニル、(3-シクロプロピルプロピル) スルファニル、(4-シクロプロピルブチル) スルファニル、(5-シクロプロピルペンチル) スルファニル、(6-シクロプロピルヘキシル) スルファニル、(シクロブチルメチル) スルファニル、(シクロペンチルメチル) スルファニル、(シクロブチルメチル) スルファニル、(シクロペンチルメチル) スルファニル、(シクロヘキシルメチル) スルファニル、(2-シクロヘキシルエチル) スルファニル、(3-シクロヘキシルプロピル) スルファニル、(4-シクロヘキシルブチル) スルファニル、(シクロヘプチルメチル) スルファニル、(シクロオクチルメチル) スルファニル、(6-シクロオクチルヘキシル) スルファニル等の  $C_4 \sim C_{14}$  のシクロア



ルキル-アルキル-スルファニル基が挙げられる。

「アリール-スルファニル基」としては、例えば、フェニルスルファニル、1-ナフチルスルファニル、2-ナフチルスルファニル、アントリルスルファニル、フェナントリルスルファニル、アセナフチレニルスルファニル等の $C_6 \sim C_{14}$ のアリール-スルファニル基が挙げられる。

「アラルキル-スルファニル基」としては、例えば、ベンジルスルファニル、(1-ナフチルメチル)スルファニル、(2-ナフチルメチル)スルファニル、(アントラセニルメチル)スルファニル、(フェナントレニルメチル)スルファニル、(アセナフチレニルメチル)スルファニル、(ジフェニルメチル)スルファニル、(1-フェネチル)スルファニル、(2-フェネチル)スルファニル、(1-(1-ナフチル)エチル)スルファニル、(1-(2-ナフチル)エチル)スルファニル、(2-(1-ナフチル)エチル)スルファニル、(2-(2-ナフチル)エチル)スルファニル、(3-フェニルプロピル)スルファニル、(3-(1-ナフチル)プロピル)スルファニル、(3-(2-ナフチル)プロピル)スルファニル、(4-フェニルブチル)スルファニル、(4-(1-ナフチル)ブチル)スルファニル、(4-(2-ナフチル)ブチル)スルファニル、(5-フェニルペンチル)スルファニル、(5-(1-ナフチル)ペンチル)スルファニル、(5-(2-ナフチル)ペンチル)スルファニル、(6-フェニルヘキシル)スルファニル、(6-(1-ナフチル)ヘキシル)スルファニル、(6-(2-ナフチル)ヘキシル)スルファニル等の $C_7 \sim C_{16}$ のアラルキル-スルファニル基が挙げられる。

「ハロゲン化アルキル-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が「ハロゲン化アルキル基」で置換された基が挙げられ、例えば、(フルオロメチル)スルファニル、(クロロメチル)スルファニル、(ブロモメチル)スルファニル、(ヨードメチル)スルファニル、(ジフルオロメチル)スルファニル、(トリフルオロメチル)スルファニル、(トリクロロメチル)スルファニル、(2, 2, 2-トリフルオロエチル)スルファニル、(ペンタフルオロエチル)スルファニル、(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)スルファニル、(ヘプタフルオロプロピル)

スルファニル、(ヘプタフルオロイソプロピル) スルファニル、(ノナフルオロブチル) スルファニル、(パーフルオロヘキシル) スルファニル等の1乃至13個のハロゲン原子で置換された $C_1 \sim C_6$ の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキル-スルファニル基が挙げられる。

「ヘテロ環-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。「ヘテロ環-スルファニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-スルファニル基、縮合多環式ヘテロアリール-スルファニル基、単環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基等が挙げられる。

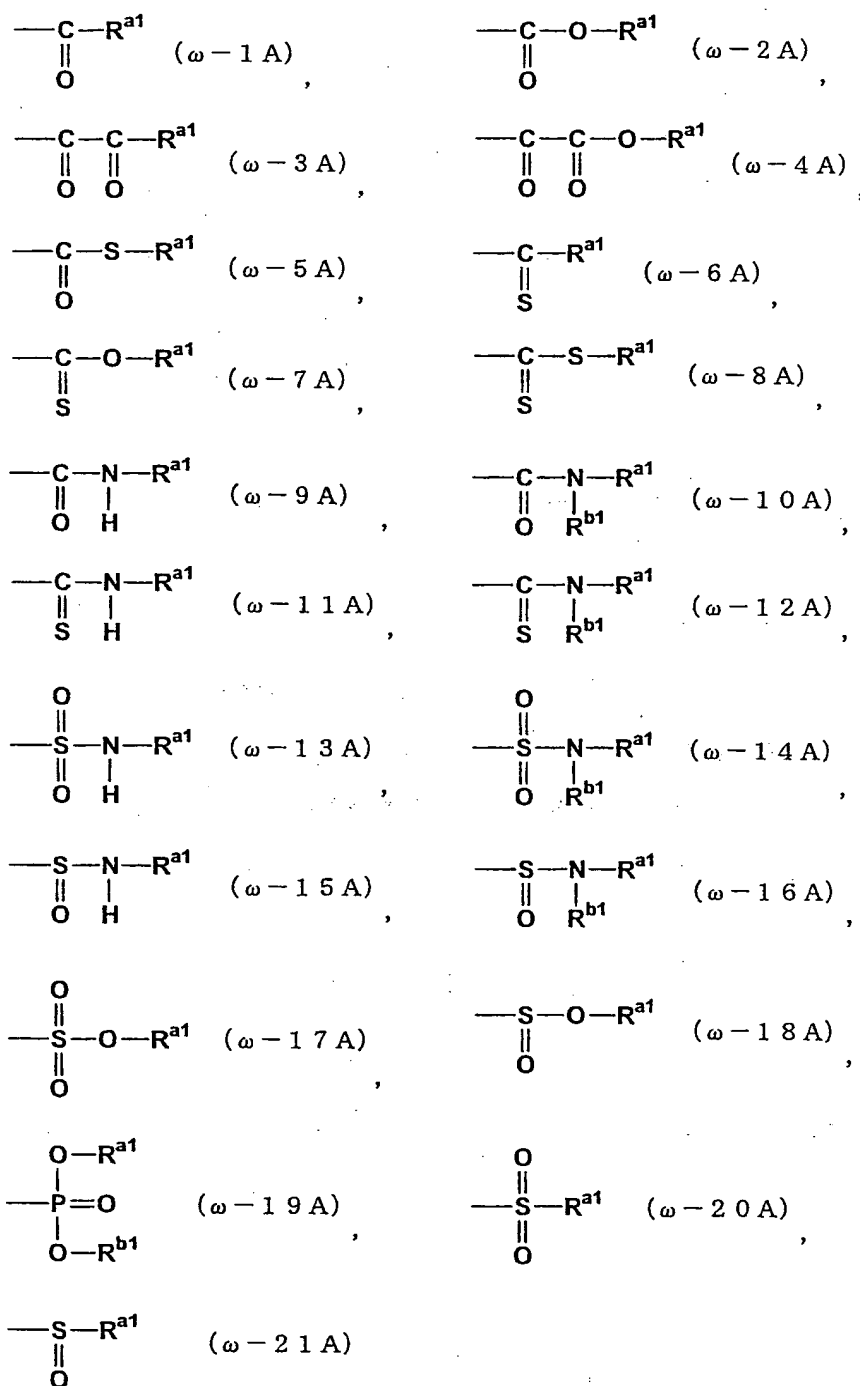
「単環式ヘテロアリール-スルファニル基」としては、例えば、(イミダゾール-2-イル) スルファニル、(1, 2, 4-トリアゾール-2-イル) スルファニル、(ピリジン-2-イル) スルファニル、(ピリジン-4-イル) スルファニル、(ピリミジン-2-イル) スルファニル等の基が挙げられる。

「縮合多環式ヘテロアリール-スルファニル基」としては、(ベンズイミダゾール-2-イル) スルファニル、(キノリン-2-イル) スルファニル、(キノリン-4-イル) スルファニル等の基が挙げられる。

「単環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基」としては、例えば、(3-ピロリジン) スルファニル、(4-ピペリジン) スルファニル等の基が挙げられる。

「縮合多環式非芳香族ヘテロ環-スルファニル基」としては、例えば、(3-インドリル) スルファニル、(4-クロマニル) スルファニル等の基が挙げられる。

「アシル基」としては、例えば、ホルミル基、グリオキシロイル基、チオホルミル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルファモイル基、スルフィナモイル基、カルボキシ基、スルホ基、ホスホノ基、及び下記式：



(式中、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ は、同一又は異なって、炭化水素基又はヘテロ環基を表すか、あるいは $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基を表す) で表される基が挙げられる。

上記「アシル基」の定義において、

式 ( $\omega-1A$ ) で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーカルボニル基」(具体例: アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ラウロイル、ミリストイル、パルミトイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル、フェニルアセチル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニル基」(具体例: 2-テノイル、3-フロイル、ニコチノイル、イソニコチノイル等の基) と称する。

式 ( $\omega-2A$ ) で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニル基」(具体例: メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニル基」(具体例: 3-ピリジルオキシカルボニル等の基) と称する。

式 ( $\omega-3A$ ) で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーカルボニルーカルボニル基」(具体例: ピルボイル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニルーカルボニル基」と称する。

式 ( $\omega-4A$ ) で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニルーカルボニル基」(具体例: メトキサリル、エトキサリル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーカルボニル基」と称する。

式 ( $\omega-5A$ ) で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーカルボニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーカルボニル基」と称する。

式 ( $\omega-6A$ ) で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ーチオカルボニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーチオカルボニル基」と称する。

式 ( $\omega-7A$ ) で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ー

オキシチオカルボニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシチオカルボニル基」と称する。

式( $\omega-8A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルチオカルボニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルチオカルボニル基」と称する。

式( $\omega-9A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「Nー炭化水素ーカルバモイル基」(具体例：Nーメチルカルバモイル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「Nーヘテロ環ーカルバモイル基」と称する。

式( $\omega-10A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「N, Nージ(炭化水素)ーカルバモイル基」(具体例：N, Nージメチルカルバモイル等の基)、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N, Nージ(ヘテロ環)ーカルバモイル基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「Nー炭化水素ーNーヘテロ環ー置換カルバモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノーカルボニル基」(具体例：モルホリノカルボニル等の基)と称する。

式( $\omega-11A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「Nー炭化水素ーチオカルバモイル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「Nーヘテロ環ーチオカルバモイル基」と称する。

式( $\omega-12A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「N, Nージ(炭化水素)ーチオカルバモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N, Nージ(ヘテロ環)ーチオカルバモイル基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「Nー炭化水素ーNーヘテロ環ーチオカルバモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノーチオカルボニル基」と称する。

式( $\omega-13A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「Nー炭化水素ースルファモイル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「Nーヘテロ環ースルファモイル基」と称する。

式( $\omega-14A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)－スルファモイル基」(具体例：N, N-ジメチルスルファモイル等の基)、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)スルファモイル基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環－スルファモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ－スルホニル基」(具体例：1-ピロリルスルホニル等の基)と称する。

式( $\omega-15A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素－スルフィナモイル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環－スルフィナモイル基」と称する。

式( $\omega-16A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)－スルフィナモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)－スルフィナモイル基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環－スルフィナモイル基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ－スルフィニル基」と称する。

式( $\omega-17A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素－オキシ－スルホニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環－オキシ－スルホニル基」と称する。

式( $\omega-18A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素－オキシ－スルフィニル基」、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環－オキシ－スルフィニル基」と称する。

式( $\omega-19A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ が炭化水素基である基を「O, O'-ジ(炭化水素)－ホスホノ基」、 $R^{a1}$ 及び $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ(ヘテロ環)－ホスホノ基」、 $R^{a1}$ が炭化水素基であり $R^{b1}$ がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環－ホスホノ基」と称する。

式( $\omega-20A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素

ースルホニル基」(具体例:メタンスルホニル、ベンゼンスルホニル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルホニル基」と称する。

式( $\omega-21A$ )で表される基の中で、 $R^{a1}$ が炭化水素基である基を「炭化水素ースルフィニル基」(具体例:メチルスルフィニル、ベンゼンスルフィニル等の基)、 $R^{a1}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルフィニル基」と称する。

上記式( $\omega-1A$ )乃至( $\omega-21A$ )で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式( $\omega-1A$ )で表される「炭化水素ーカルボニル基」としては、アルキルーカルボニル基、アルケニルーカルボニル基、アルキニルーカルボニル基、シクロアルキルーカルボニル基、シクロアルケニルーカルボニル基、シクロアルカンジエニルーカルボニル基、シクロアルキルーアルキルーカルボニル基等の脂肪族炭化水素ーカルボニル基;アリールーカルボニル基;アラルーカルボニル基;架橋環式炭化水素ーカルボニル基;スピロ環式炭化水素ーカルボニル基;テルペン系炭化水素ーカルボニル基が挙げられる。以下、式( $\omega-2A$ )乃至( $\omega-21A$ )で表される基も同様である。

上記式( $\omega-1A$ )乃至( $\omega-21A$ )で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式( $\omega-1A$ )で表される「ヘテロ環ーカルボニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーカルボニル基、縮合多環式ヘテロアリールーカルボニル基、単環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニル基が挙げられる。以下、式( $\omega-2A$ )乃至( $\omega-21A$ )で表される基も同様である。

上記式( $\omega-10A$ )乃至( $\omega-16A$ )で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」という場合には、特に言及する場合を除き、その官能基が、化学的に可能な位置に1個又は2個以上の「置換基」を有する場合があることを意味する。官能基に存在する置換基の種類、置換基の個数、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換

基が存在する場合には、それらは同一であっても異なってもよい。官能基に存在する「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、オキシ基、チオキシ基、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、イソシアノ基、シアナト基、チオシアナト基、イソシアナト基、イソチオシアナト基、ヒドロキシ基、スルファニル基、カルボキシ基、スルファニルカルボニル基、オキサロ基、メソオキサロ基、チオカルボキシ基、ジチオカルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルホ基、スルファモイル基、スルフィノ基、スルフィナモイル基、スルフェノ基、スルフェナモイル基、ホスホノ基、ヒドロキシホスホニル基、炭化水素基、ヘテロ環基、炭化水素-オキシ基、ヘテロ環-オキシ基、炭化水素-スルファニル基、ヘテロ環-スルファニル基、アシル基、アミノ基、ヒドラジノ基、ヒドラゾノ基、ジアゼニル基、ウレイド基、チオウレイド基、グアニジノ基、カルバモイミドイル基（アミジノ基）、アジド基、イミノ基、ヒドロキシアミノ基、ヒドロキシイミノ基、アミノオキシ基、ジアゾ基、セミカルバジノ基、セミカルバゾノ基、アロファニル基、ヒダントイル基、ホスファノ基、ホスホロソ基、ホスホ基、ボリル基、シリル基、スタニル基、セラニル基、オキシド基等を挙げることができる。

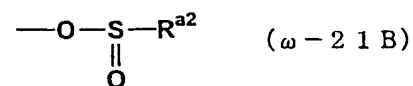
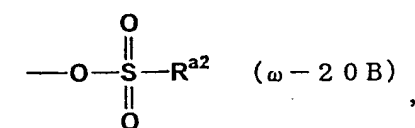
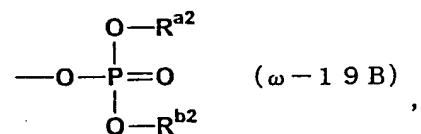
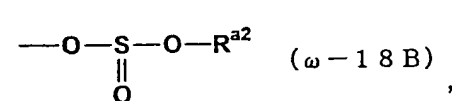
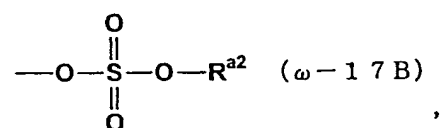
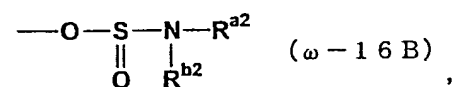
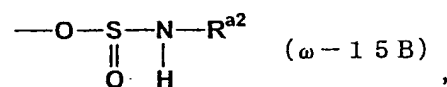
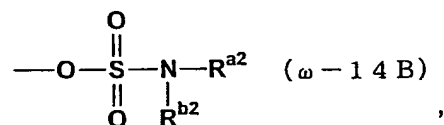
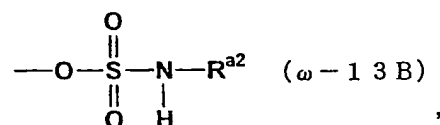
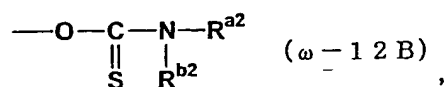
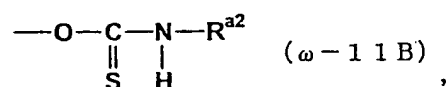
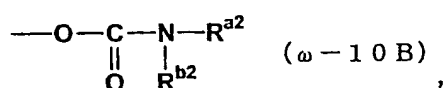
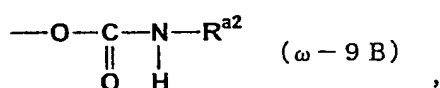
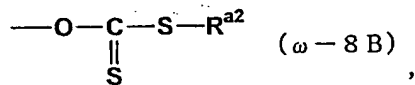
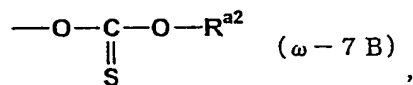
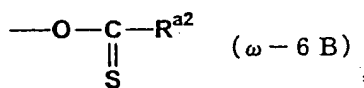
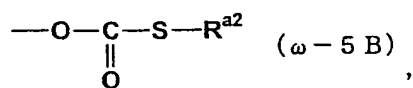
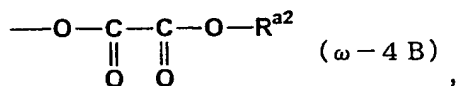
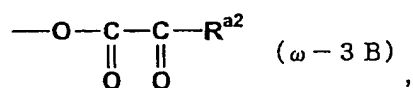
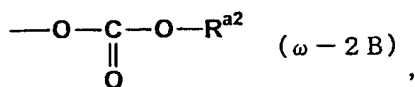
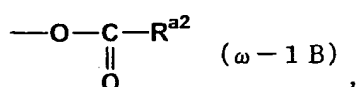
上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」が2個以上存在する場合、該2個以上の置換基は、それらが結合している原子と一緒になって環式基を形成してもよい。このような環式基には、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種が1個以上含有されていてもよく、該環上には1個以上の置換基が存在していてもよい。該環は、単環式又は縮合多環式のいずれであってもよく、芳香族又は非芳香族のいずれであってもよい。

上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」は、該置換基上の化学的に可能な位置で、上記「置換基」によって置換されていてもよい。置換基の種類、置換基の個数、及び置換位置は特に限定されず、2個以上の置換基で置換される場合には、それらは同一であっても異なってもよい。そのような例として、例えば、ハロゲン化アルキル-カルボニル基（具体例：トリフルオロア



セチル等の基)、ハロゲン化アルキルースルホニル基(具体例:トリフルオロメタン  
ンスルホニル等の基)、アシルーオキシ基、アシルースルファニル基、N-炭化水  
素基-アミノ基、N, N-ジ(炭化水素)-アミノ基、N-ヘテロ環-アミノ基、  
N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基、アシルーアミノ基、ジ(アシル)-ア  
ミノ基等の基が挙げられる。また、上記「置換基」上での「置換」は複数次にわ  
たって繰り返されてもよい。

「アシルーオキシ基」としては、「ヒドロキシ基」の水素原子が「アシル基」で置  
換された基が挙げられ、例えば、ホルミルオキシ基、グリオキシロイルオキシ基、  
チオホルミルオキシ基、カルバモイルオキシ基、チオカルバモイルオキシ基、ス  
ルファモイルオキシ基、スルフィナモイルオキシ基、カルボキシオキシ基、スル  
ホオキシ基、ホスホノオキシ基、及び下記式:



(式中、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ は、同一又は異なって、炭化水素基、又はヘテロ環基を表すか、あるいは $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基を表す)で表される基が挙げられる。

上記「アシルーオキシ基」の定義において、

式 ( $\omega-1B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-オキシ基」(具体例: アセトキシ、ベンゾイルオキシ等の基)、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-2B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-カルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-3B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-カルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-4B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-カルボニル-カルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-カルボニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-5B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-カルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-カルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-6B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-7B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-チオカルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-8B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-チオカルボニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-9B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-カルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-カルバモイル-オキシ基」と称する。

式(ω-10B)で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニル-オキシ基」と称する。

式(ω-11B)で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル-オキシ基」と称する。

式(ω-12B)で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニル-オキシ基」と称する。

式(ω-13B)で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル-オキシ基」と称する。

式(ω-14B)で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルファモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルファモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルホニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-15B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-16B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルフィナモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフィニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-17B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルホニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルホニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-18B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフィニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフィニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-19B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ が炭化水素基である基を「O, O'-ジ (炭化水素) -ホスホノ-オキシ基」、 $R^{a2}$ 及び $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ (ヘテロ環) -ホスホノ-オキシ基」、 $R^{a2}$ が炭化水素基であり $R^{b2}$ がヘテロ環基である基を「O-炭化水素置換-O'-ヘテロ環置換ホスホノ-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-20B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニル-オキシ基」と称する。

式 ( $\omega-21B$ ) で表される基の中で、 $R^{a2}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニル-オキシ基」、 $R^{a2}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニル-オキシ基」と称する。

上記式 ( $\omega-1B$ ) 乃至 ( $\omega-21B$ ) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1B$ ) で表される「炭化水素-カルボニル-オキシ基」としては、アルキル-カルボニル-オキシ基、アルケニル-カルボニル-オキシ基、アルキニル-カルボニル-オキシ基、シクロアルキル-カルボニル-オキシ基、シクロアルケニル-カルボニル-オキシ基、シクロアルカンジェニル-カルボニル-オキシ基、シクロアルキル-アルキル-カルボニル-オキシ基等の脂肪族炭化水素-カルボニル-オキシ基；アリール-カルボニル-オキシ基；アラルキル-カルボニル-オキシ基；架橋環式炭化水素-カルボニル-オキシ基；スピロ環式炭化水素-カルボニル-オキシ基；テルペン系炭化水素-カルボニル-オキシ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2B$ ) 乃至 ( $\omega-21B$ ) で表される基も同様である。

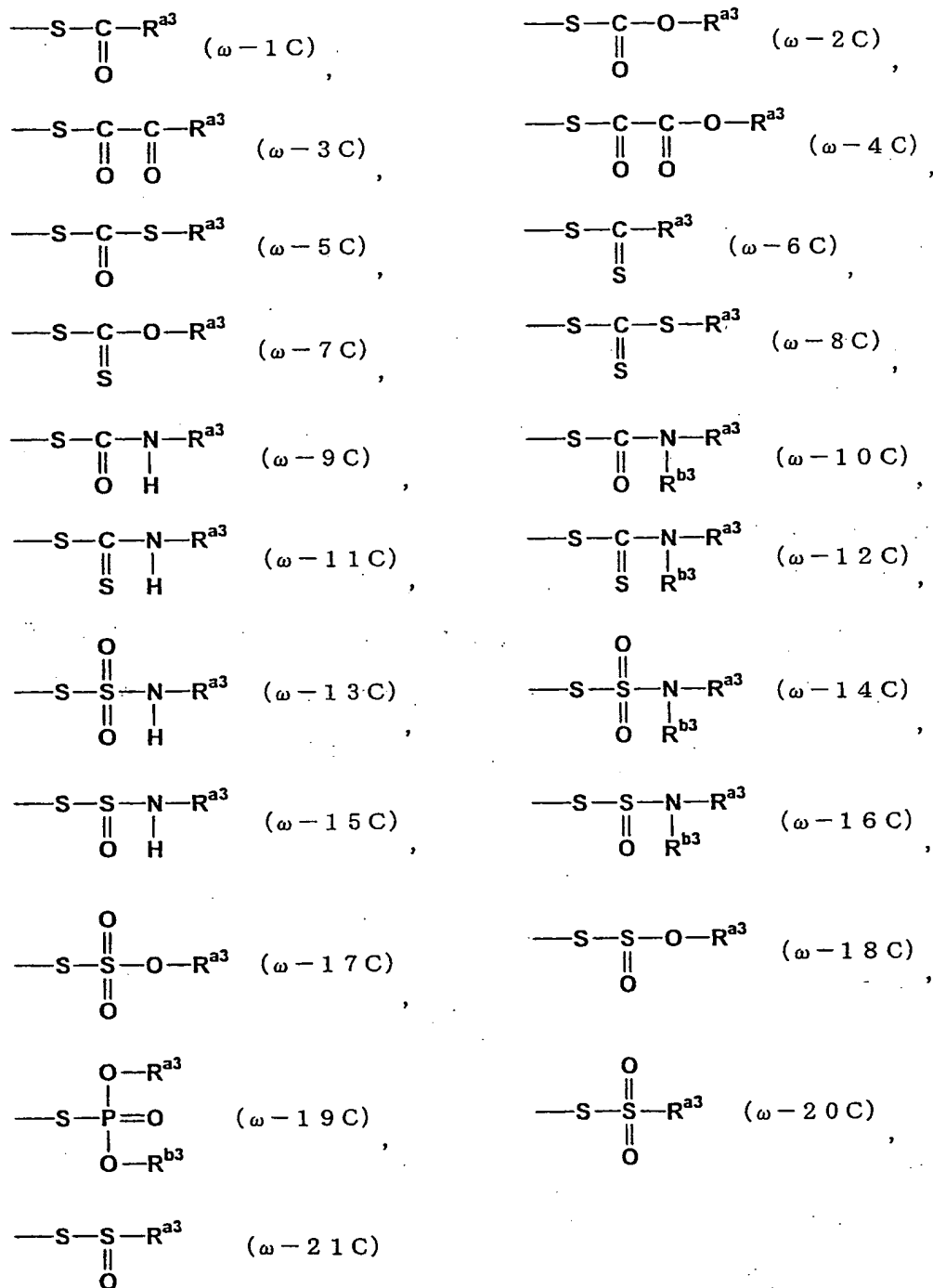
上記式 ( $\omega-1B$ ) 乃至 ( $\omega-21B$ ) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1B$ ) で表される「ヘテロ環-カルボニル基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-カルボニル基、縮合多環式ヘテロアリール-カルボニル基、単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2B$ ) 乃至 ( $\omega-21B$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-10B$ ) 乃至 ( $\omega-16B$ ) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシル-オキシ基」、「炭化水素-オキシ基」、及び「ヘテロ環-オキシ基」を総称して、「置換オキシ基」と称する。また、これら「置換オキシ基」と「ヒドロキシ基」を総称して、「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と称する。

「アシル-スルファニル基」としては、「スルファニル基」の水素原子が「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルスルファニル基、グリオキシロイルスルファニル基、チオホルミルスルファニル基、カルバモイルスルファニル基、チオカルバモイルスルファニル基、スルファモイルスルファニル基、スルフィナモイルスルファニル基、カルボキシスルファニル基、スルホスルファニル

基、ホスホノスルファニル基、及び下記式：



(式中、 $\text{R}^{a3}$ 及び $\text{R}^{b3}$ は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいは $\text{R}^{a3}$ 及び $\text{R}^{b3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有して

もよい環状アミノ基を表す) で表される基が挙げられる。

上記「アシルスルファニル基」の定義において、

式 ( $\omega-1$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-スルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-2$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニル-スルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-3$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-カルボニル-カルボニル-スルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-カルボニル-カルボニル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-4$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシカルボニル-カルボニル-スルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシカルボニル-カルボニル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-5$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-カルボニル-スルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-カルボニル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-6$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-チオカルボニル-スルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-チオカルボニル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-7$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシチオカルボニル-スルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシチオカルボニル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-8$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-スルファニル-チオカルボニル-スルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルファニル-チオカルボニル-スルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-9$  C) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「N-炭化水



素-カルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-カルバモイル-スルファニル基」と称する。

式( $\omega-10C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-カルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-カルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-カルボニル-スルファモイル基」と称する。

式( $\omega-11C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-チオカルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-チオカルバモイル-スルファニル基」と称する。

式( $\omega-12C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-チオカルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-チオカルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-チオカルボニル-スルファニル基」と称する。

式( $\omega-13C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルファモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルファモイル-スルファニル基」と称する。

式( $\omega-14C$ )で表される基の中で、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)-スルファモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)-スルファモイル-スルフィニル基」、 $R^{a3}$ が炭化水素基であり $R^{b3}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル-スルファニル基」、 $R^{a3}$ 及び $R^{b3}$ が一緒になって、それら

が結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノースルホニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-15C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイルースルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-16C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$  及び  $R^{b3}$  が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルフィナモイルースルファニル基」、 $R^{a3}$  及び  $R^{b3}$  がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイルースルファニル基」、 $R^{a3}$  が炭化水素基であり  $R^{b3}$  がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイルースルファニル基」、 $R^{a3}$  及び  $R^{b3}$  が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノースルファニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-17C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシースルホニルースルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシースルホニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-18C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシースルフィニルースルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシースルフィニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-19C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$  及び  $R^{b3}$  が炭化水素基である基を「O, O'-ジ (炭化水素) -ホスホノースルファニル基」、 $R^{a3}$  及び  $R^{b3}$  がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ (ヘテロ環) -ホスホノースルファニル基」、 $R^{a3}$  が炭化水素基であり  $R^{b3}$  がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-ホスホノースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-20C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニルースルファニル基」、 $R^{a3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニルースルファニル基」と称する。

式 ( $\omega-21C$ ) で表される基の中で、 $R^{a3}$  が炭化水素基である基を「炭化水素-

ー sulfophenyl 基」、 $R^{*3}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ー sulfophenyl 基」と称する。

上記式 ( $\omega-1C$ ) 乃至 ( $\omega-21C$ ) で表される基における「炭化水素」としては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1C$ ) で表される「炭化水素ーカルボニルー sulfophenyl 基」としては、アルキルーカルボニルー sulfophenyl 基、アルケニルーカルボニルー sulfophenyl 基、アルキニルーカルボニルー sulfophenyl 基、シクロアルキルーカルボニルー sulfophenyl 基、シクロアルケニルーカルボニルー sulfophenyl 基、シクロアルカンジエニルーカルボニルー sulfophenyl 基、シクロアルキルーアルキルーカルボニルー sulfophenyl 基等の脂肪族炭化水素ーカルボニルー sulfophenyl 基；アリールーカルボニルー sulfophenyl 基；アラルキルーカルボニルー sulfophenyl 基；架橋環式炭化水素ーカルボニルー sulfophenyl 基；スピロ環式炭化水素ーカルボニルー sulfophenyl 基；テルペン系炭化水素ーカルボニルー sulfophenyl 基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2C$ ) 乃至 ( $\omega-21C$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-1C$ ) 乃至 ( $\omega-21C$ ) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1C$ ) で表される「ヘテロ環ーカルボニルー sulfophenyl 基」としては、例えば、単環式ヘテロアリールーカルボニルー sulfophenyl 基、縮合多環式ヘテロアリールーカルボニルー sulfophenyl 基、単環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニルー sulfophenyl 基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環ーカルボニルー sulfophenyl 基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2C$ ) 乃至 ( $\omega-21C$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-10C$ ) 乃至 ( $\omega-16C$ ) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

上記「アシルー sulfophenyl 基」、「炭化水素ー sulfophenyl 基」、及び「ヘテロ環ー sulfophenyl 基」を総称して、「置換 sulfophenyl 基」と称する。また、これら「置換 sulfophenyl 基」と「sulfophenyl 基」を総称して、「置換基を有しているもよい sulfophenyl 基」と称する。

「N-炭化水素-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つの水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、例えば、N-アルキル-アミノ基、N-アルケニル-アミノ基、N-アルキニル-アミノ基、N-シクロアルキル-アミノ基、N-シクロアルキル-アルキル-アミノ基、N-アリール-アミノ基、N-アラルキル-アミノ基等が挙げられる。

「N-アルキル-アミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、(2-メチルブチル)アミノ、(1-メチルブチル)アミノ、ネオペンチルアミノ、(1, 2-ジメチルプロピル)アミノ、(1-エチルプロピル)アミノ、n-ヘキシルアミノ、(4-メチルペンチル)アミノ、(3-メチルペンチル)アミノ、(2-メチルペンチル)アミノ、(1-メチルペンチル)アミノ、(3, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2, 2-ジメチルブチル)アミノ、(1, 1-ジメチルブチル)アミノ、(1, 2-ジメチルブチル)アミノ、(1, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2, 3-ジメチルブチル)アミノ、(2-エチルブチル)アミノ、(1-エチルブチル)アミノ、(1-エチル-1-メチルプロピル)アミノ、n-ヘプチルアミノ、n-オクチルアミノ、n-ノニルアミノ、n-デシルアミノ、n-ウンデシルアミノ、n-ドデシルアミノ、n-トリデシルアミノ、n-テトラデシルアミノ、n-ペンタデシルアミノ等のC<sub>1</sub>~C<sub>15</sub>の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-アルケニル-アミノ基」としては、例えば、ビニルアミノ、(プロパー-1-エン-1-イル)アミノ、アリルアミノ、イソプロペニルアミノ、(ブター-1-エン-1-イル)アミノ、(ブター-2-エン-1-イル)アミノ、(ブター-3-エン-1-イル)アミノ、(2-メチルプロパー-2-エン-1-イル)アミノ、(1-メチルプロパー-2-エン-1-イル)アミノ、(ペンター-1-エン-1-イル)アミノ、(ペンター-2-エン-1-イル)アミノ、(ペンター-3-エン-1-イル)アミノ、(ペンター-4-エン-1-イル)アミノ、(3-メチルブター-2-エン-

1-イル) アミノ、(3-メチルブター-3-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-1-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-2-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-3-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-4-エン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-5-エン-1-イル) アミノ、(4-メチルペンター-3-エン-1-イル) アミノ、(4-メチルペンター-3-エン-1-イル) アミノ、(ヘプター-1-エン-1-イル) アミノ、(ヘプター-6-エン-1-イル) アミノ、(オクター-1-エン-1-イル) アミノ、(オクター-7-エン-1-イル) アミノ、(ノナ-1-エン-1-イル) アミノ、(ノナ-8-エン-1-イル) アミノ、(デカー-1-エン-1-イル) アミノ、(デカー-9-エン-1-イル) アミノ、(ウンデカー-1-エン-1-イル) アミノ、(ウンデカー-10-エン-1-イル) アミノ、(ドデカー-1-エン-1-イル) アミノ、(ドデカー-11-エン-1-イル) アミノ、(トリデカー-1-エン-1-イル) アミノ、(トリデカー-12-エン-1-イル) アミノ、(テトラデカー-1-エン-1-イル) アミノ、(テトラデカー-13-エン-1-イル) アミノ、(ペンタデカー-1-エン-1-イル) アミノ、(ペンタデカー-14-エン-1-イル) アミノ等の $C_2 \sim C_{15}$ の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルケニル-アミノ基が挙げられる。

「N-アルキニル-アミノ基」としては、例えば、エチニルアミノ、(プロパー-1-イン-1-イル) アミノ、(プロパー-2-イン-1-イル) アミノ、(ブター-1-イン-1-イル) アミノ、(ブター-3-イン-1-イル) アミノ、(1-メチルプロパー-2-イン-1-イル) アミノ、(ペンター-1-イン-1-イル) アミノ、(ペンター-4-イン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-1-イン-1-イル) アミノ、(ヘキサ-5-イン-1-イル) アミノ、(ヘプター-1-イン-1-イル、(ヘプター-6-イン-1-イル) アミノ、(オクター-1-イン-1-イル) アミノ、(オクター-7-イン-1-イル) アミノ、(ノナ-1-イン-1-イル) アミノ、(ノナ-8-イン-1-イル) アミノ、(デカー-1-イン-1-イル) アミノ、(デカー-9-イン-1-イル) アミノ、(ウンデカー-1-イン-1-イル) アミノ、(ウンデカー-10-イン-1-イル) アミノ、(ドデカー-1-イン-1-イル) アミノ、

(ドデカ-11-イン-1-イル) アミノ、(トリデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(トリデカ-12-イン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(テトラデカ-13-イン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-1-イン-1-イル) アミノ、(ペンタデカ-14-イン-1-イル) アミノ等の  $C_2 \sim C_{15}$  の直鎖状又は分枝鎖状のN-アルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-シクロアルキル-アミノ基」としては、例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロヘプチルアミノ、シクロオクチルアミノ等の  $C_3 \sim C_8$  のN-シクロアルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-シクロアルキル-アルキル-アミノ基」としては、例えば、(シクロプロピルメチル) アミノ、(1-シクロプロピルエチル) アミノ、(2-シクロプロピルエチル) アミノ、(3-シクロプロピルプロピル) アミノ、(4-シクロプロピルブチル) アミノ、(5-シクロプロピルペンチル) アミノ、(6-シクロプロピルヘキシル) アミノ、(シクロブチルメチル) アミノ、(シクロペンチルメチル) アミノ、(シクロブチルメチル) アミノ、(シクロペンチルメチル) アミノ、(シクロヘキシルメチル) アミノ、(2-シクロヘキシルエチル) アミノ、(3-シクロヘキシルプロピル) アミノ、(4-シクロヘキシルブチル) アミノ、(シクロヘプチルメチル) アミノ、(シクロオクチルメチル) アミノ、(6-シクロオクチルヘキシル) アミノ等の  $C_4 \sim C_{14}$  のN-シクロアルキル-アルキル-アミノ基が挙げられる。

「N-アリール-アミノ基」としては、例えば、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ、アントリルアミノ、フェナントリルアミノ、アセナフチレニルアミノ等の  $C_6 \sim C_{14}$  のN-モノ-アリールアミノ基が挙げられる。

「N-アラルキル-アミノ基」としては、例えば、ベンジルアミノ、(1-ナフチルメチル) アミノ、(2-ナフチルメチル) アミノ、(アントラセニルメチル) アミノ、(フェナントレニルメチル) アミノ、(アセナフチレニルメチル) アミノ、(ジフェニルメチル) アミノ、(1-フェネチル) アミノ、(2-フェネチル) ア

ミノ、(1-(1-ナフチル)エチル)アミノ、(1-(2-ナフチル)エチル)アミノ、(2-(1-ナフチル)エチル)アミノ、(2-(2-ナフチル)エチル)アミノ、(3-フェニルプロピル)アミノ、(3-(1-ナフチル)プロピル)アミノ、(3-(2-ナフチル)プロピル)アミノ、(4-フェニルブチル)アミノ、(4-(1-ナフチル)ブチル)アミノ、(4-(2-ナフチル)ブチル)アミノ、(5-フェニルペンチル)アミノ、(5-(1-ナフチル)ペンチル)アミノ、(5-(2-ナフチル)ペンチル)アミノ、(6-フェニルヘキシル)アミノ、(6-(1-ナフチル)ヘキシル)アミノ、(6-(2-ナフチル)ヘキシル)アミノ等の $C_7 \sim C_{16}$ のN-アラルキル-アミノ基が挙げられる。

「N, N-ジ(炭化水素)-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、「炭化水素基」で置換された基が挙げられ、例えば、N, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N, N-ジ-n-プロピルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ、N-アリル-N-メチルアミノ、N-(プロパー-2-イン-1-イル)-N-メチルアミノ、N, N-ジシクロヘキシルアミノ、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノ、N-シクロヘキシルメチルアミノ-N-メチルアミノ、N, N-ジフェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、N, N-ジベンジルアミノ、N-ベンジル-N-メチルアミノ等の基が挙げられる。

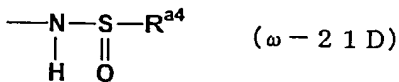
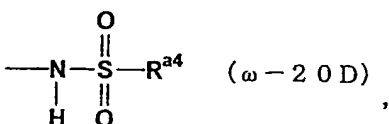
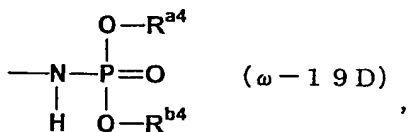
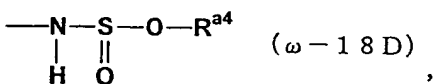
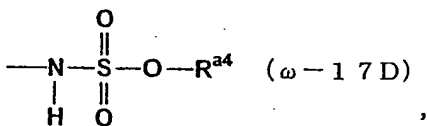
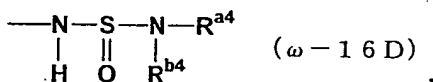
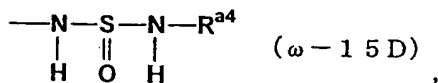
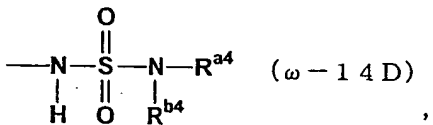
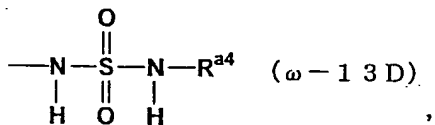
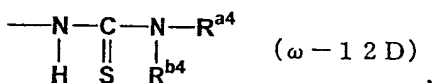
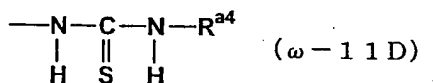
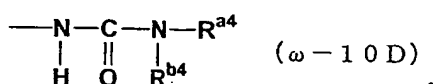
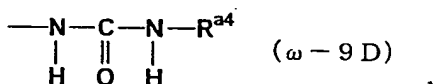
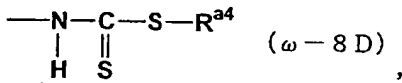
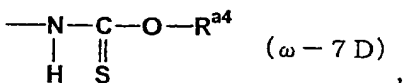
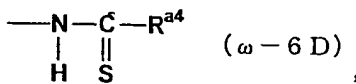
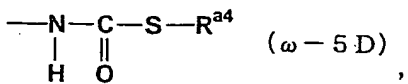
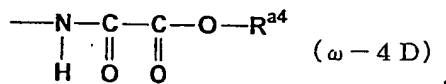
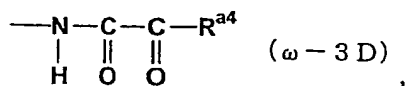
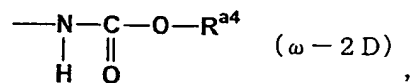
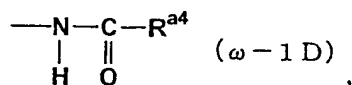
「N-ヘテロ環-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つ水素原子が、「ヘテロ環基」で置換された基が挙げられ、例えば、(3-ピロリジニル)アミノ、(4-ピペリジニル)アミノ、(2-テトラヒドロピラニル)アミノ、(3-インドリニル)アミノ、(4-クロマニル)アミノ、(3-チエニル)アミノ、(3-ピリジル)アミノ、(3-キノリル)アミノ、(5-インドリル)アミノ等の基が挙げられる。

「N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、「炭化水素基」及び「ヘテロ環基」で1つずつ置換された基が挙げられ、例えば、N-メチル-N-(4-ピペリジニル)アミノ、N-(4-クロマニル)-N-メチルアミノ、N-メチル-N-(3-チエニル)アミノ、N-メチル-

N-(3-ピリジル)アミノ、N-メチル-N-(3-キノリル)アミノ等の基が挙げられる。

「アシル-アミノ基」としては、「アミノ基」の1つの水素原子が、「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ホルミルアミノ基、グリオキシロイルアミノ基、チオホルミルアミノ基、カルバモイルアミノ基、チオカルバモイルアミノ基、スルファモイルアミノ基、スルフィナモイルアミノ基、カルボキシアミノ基、スルホアミノ基、ホスホノアミノ基、及び下記式：





(式中、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ は、同一又は異なって、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいは $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す) で表される基が挙げられる。

上記「アシルーアミノ基」の定義において、

式 ( $\omega-1D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「炭化水素ーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-2D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-3D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「炭化水素ーカルボニルーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーカルボニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-4D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーカルボニルーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーカルボニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-5D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-6D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「炭化水素ーチオカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-7D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「炭化水素ーオキシーチオカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ーオキシーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-8D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「炭化水素ースルファニルーチオカルボニルーアミノ基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「ヘテロ環ースルファニルーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-9D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$  が炭化水素基である基を「Nー炭化水素ーカルバモイル基」、 $R^{a4}$  がヘテロ環基である基を「Nーヘテロ環ーカルバモ

イルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-10D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)ーカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)ーカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素ーN-ヘテロ環ーカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノーカルボニルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-11D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素ーチオカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環ーチオカルバモイルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-12D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ(炭化水素)ーチオカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)ーチオカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素ーN-ヘテロ環ーチオカルバモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノーチオカルボニルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-13D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素ースルファモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環ースルファモイルーアミノ基」と称する。

式( $\omega-14D$ )で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「ジ(炭化水素)スルファモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ(ヘテロ環)スルファモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素ーN-ヘテロ環ースルファモイルーアミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノースルホニルーアミノ基」と称する。

式 ( $\omega-15D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「N-炭化水素-スルフィナモイル-アミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「N-ヘテロ環-スルフィナモイル-アミノ基」と称する。; 式 ( $\omega-16D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「N, N-ジ (炭化水素) -スルフィナモイル-アミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N, N-ジ (ヘテロ環) -スルフィナモイル-アミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルフィナモイル-アミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「環状アミノ-スルフィニル-アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-17D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルホニル-アミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルホニル-アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-18D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-オキシ-スルフィニル-アミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-オキシ-スルフィニル-アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-19D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ が炭化水素基である基を「O, O'-ジ (炭化水素) -ホスホノ-アミノ基」、 $R^{a4}$ 及び $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「O, O'-ジ (ヘテロ環) -ホスホノ-アミノ基」、 $R^{a4}$ が炭化水素基であり $R^{b4}$ がヘテロ環基である基を「O-炭化水素-O'-ヘテロ環-ホスホノ-アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-20D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルホニル-アミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルホニル-アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-21D$ ) で表される基の中で、 $R^{a4}$ が炭化水素基である基を「炭化水素-スルフィニル-アミノ基」、 $R^{a4}$ がヘテロ環基である基を「ヘテロ環-スルフィニル-アミノ基」と称する。

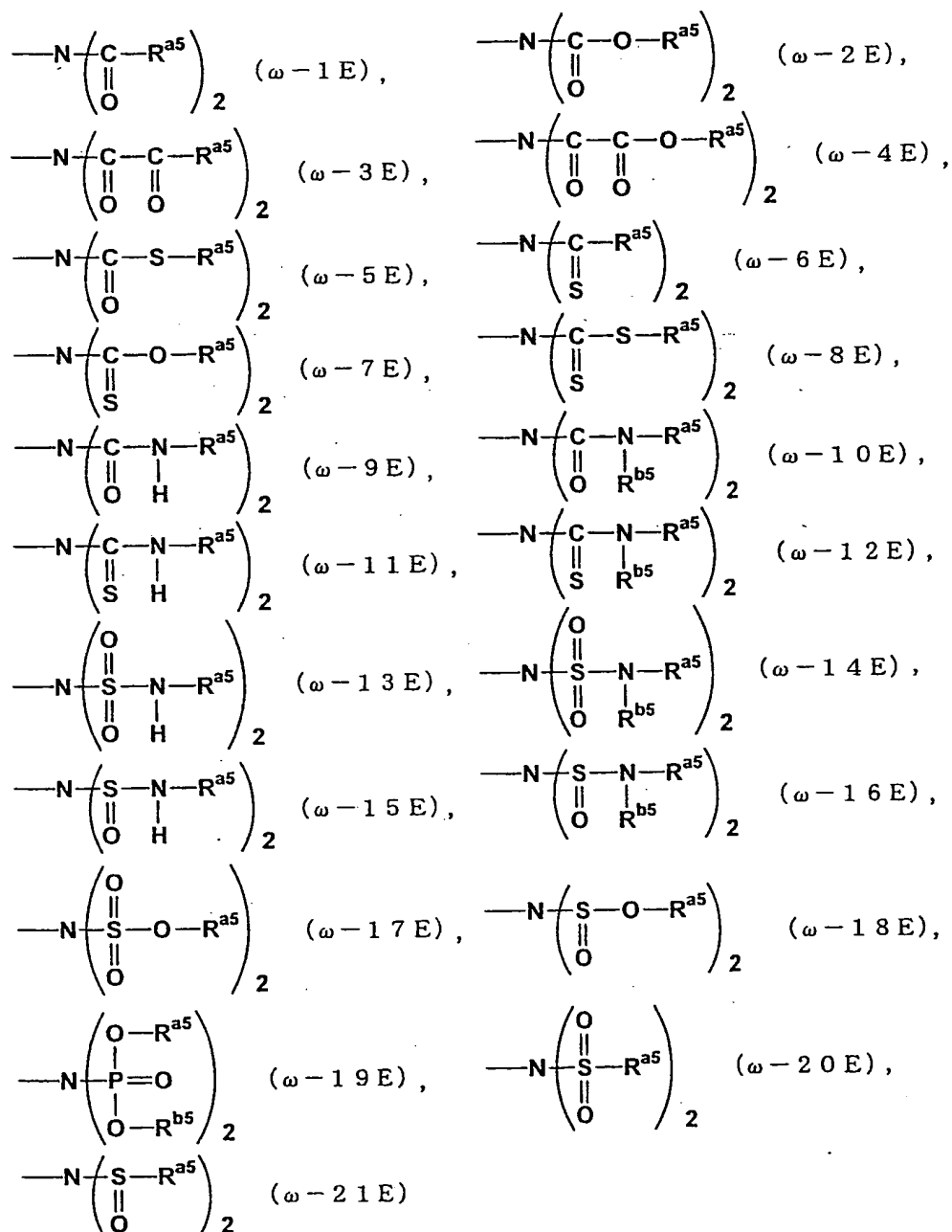
上記式 ( $\omega-1D$ ) 乃至 ( $\omega-21D$ ) で表される基における「炭化水素」とし

ては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1D$ ) で表される「炭化水素-カルボニル-アミノ基」としては、アルキル-カルボニル-アミノ基、アルケニル-カルボニル-アミノ基、アルキニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルキル-カルボニル-アミノ基、シクロアルケニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルカンジエニル-カルボニル-アミノ基、シクロアルキル-アルキル-カルボニル-アミノ基等の脂肪族炭化水素-カルボニル-アミノ基；アリール-カルボニル-アミノ基；アラルキル-カルボニル-アミノ基；架橋環式炭化水素-カルボニル-アミノ基；スピロ環式炭化水素-カルボニル-アミノ基；テルペン系炭化水素-カルボニル-アミノ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2D$ ) 乃至 ( $\omega-21D$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-1D$ ) 乃至 ( $\omega-21D$ ) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1D$ ) で表される「ヘテロ環-カルボニル-アミノ基」としては、例えば、単環式ヘテロアリール-カルボニル-アミノ基、縮合多環式ヘテロアリール-カルボニル-アミノ基、単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル-アミノ基、縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル-アミノ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2D$ ) 乃至 ( $\omega-21D$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-10D$ ) 乃至 ( $\omega-16D$ ) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

「ジ(アシル)-アミノ基」としては、「アミノ基」の2つの水素原子が、上記「置換基を有していてもよい」の「置換基」の定義における「アシル基」で置換された基が挙げられ、例えば、ジ(ホルミル)-アミノ基、ジ(グリオキシロイル)-アミノ基、ジ(チオホルミル)-アミノ基、ジ(カルバモイル)-アミノ基、ジ(チオカルバモイル)-アミノ基、ジ(スルファモイル)-アミノ基、ジ(スルフィナモイル)-アミノ基、ジ(カルボキシ)-アミノ基、ジ(スルホ)-アミノ基、ジ(ホスホノ)-アミノ基、及び下記式：



(式中、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ は、同一又は異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、又は置換基を有していてもよいヘテロ環基を表すか、あるいは $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に、置換基を有していてもよい環状アミノ基を表す)で表される基があげられる

上記「ジ(アシル)ーアミノ基」の定義において、

式( $\omega-1 \text{ E}$ )で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス(炭化水素

「カルボニル）－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（ヘテロ環－カルボニル）－アミノ基」と称する。

式（ $\omega-2E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス（炭化水素－オキシ－カルボニル）－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（ヘテロ環－オキシ－カルボニル）－アミノ基」と称する。

式（ $\omega-3E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス（炭化水素－カルボニル－カルボニル）－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（ヘテロ環－カルボニル－カルボニル）－アミノ基」と称する。

式（ $\omega-4E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス（炭化水素－オキシ－カルボニル－カルボニル）－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（ヘテロ環－オキシ－カルボニル－カルボニル）－アミノ基」と称する。

式（ $\omega-5E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス（炭化水素－スルファニル－カルボニル）－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（ヘテロ環－スルファニル－カルボニル）－アミノ基」と称する。

式（ $\omega-6E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス（炭化水素－チオカルボニル）－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（ヘテロ環－チオカルボニル）－アミノ基」と称する。

式（ $\omega-7E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス（炭化水素－オキシ－チオカルボニル）－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（ヘテロ環－オキシ－チオカルボニル）－アミノ基」と称する。

式（ $\omega-8E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス（炭化水素－スルファニル－チオカルボニル）－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（ヘテロ環－スルファニル－チオカルボニル）－アミノ基」と称する。

式（ $\omega-9E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス（ $N$ －炭化水素－カルバモイル）アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（ $N$ －ヘテロ環－カルバモイル）－アミノ基」と称する。

式（ $\omega-10E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス

〔N, N-ジ（炭化水素）-カルバモイル〕-アミノ基〕、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス〔N, N-ジ（ヘテロ環）-カルバモイル〕-アミノ基〕、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（N-炭化水素-N-ヘテロ環-カルバモイル）-アミノ基〕、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス（環状アミノ-カルボニル）-アミノ基」と称する。

式（ $\omega-11E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス（N-炭化水素-チオカルバモイル）-アミノ基〕、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（N-ヘテロ環-チオカルバモイル）-アミノ基」と称する。

式（ $\omega-12E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス〔N, N-ジ（炭化水素）-チオカルバモイル〕-アミノ基〕、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス〔N, N-ジ（ヘテロ環）-チオカルバモイル〕-アミノ基〕、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（N-炭化水素-N-ヘテロ環-チオカルバモイル）-アミノ基〕、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス（環状アミノ-チオカルボニル）-アミノ基」と称する。

式（ $\omega-13E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス（N-炭化水素-スルファモイル）-アミノ基〕、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（N-ヘテロ環-スルファモイル）-アミノ基」と称する。

式（ $\omega-14E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス〔N, N-ジ（炭化水素）-スルファモイル〕-アミノ基〕、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス〔N, N-ジ（ヘテロ環）-スルファモイル〕-アミノ基〕、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス（N-炭化水素-N-ヘテロ環-スルファモイル）-アミノ基〕、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス（環状アミノ-スルホニル）-アミノ基」と称する。

式（ $\omega-15E$ ）で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス（N-炭



化水素－スルフィナモイル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (N－ヘテロ環－スルフィナモイル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-16E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス [N, N－ジ (炭化水素)－スルフィナモイル]－アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス [N, N－ジ (ヘテロ環)－スルフィナモイル]－アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (N－炭化水素－N－ヘテロ環－スルフィナモイル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が一緒になって、それらが結合している窒素原子と共に環状アミノ基である基を「ビス (環状アミノ－スルフィニル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-17E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素－オキシ－スルホニル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環－オキシ－スルホニル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-18E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素－オキシ－スルフィニル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環－オキシ－スルフィニル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-19E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ が炭化水素基である基を「ビス [O, O'－ジ (炭化水素)－ホスホノ]－アミノ基」、 $R^{a5}$ 及び $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス [O, O'－ジ (ヘテロ環)－ホスホノ]－アミノ基」、 $R^{a5}$ が炭化水素基であり $R^{b5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (O－炭化水素－O'－ヘテロ環－ホスホノ)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-20E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素－スルホニル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環－スルホニル)－アミノ基」と称する。

式 ( $\omega-21E$ ) で表される基で、 $R^{a5}$ が炭化水素基である基を「ビス (炭化水素－スルフィニル)－アミノ基」、 $R^{a5}$ がヘテロ環基である基を「ビス (ヘテロ環－スルフィニル)－アミノ基」と称する。

上記式 ( $\omega-1E$ ) 乃至 ( $\omega-21E$ ) で表される基における「炭化水素」とし

ては、上記「炭化水素基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1E$ ) で表される「ビス (炭化水素-カルボニル) -アミノ基」としては、ビス (アルキル-カルボニル) -アミノ基、ビス (アルケニル-カルボニル) -アミノ基、ビス (アルキニル-カルボニル) -アミノ基、ビス (シクロアルキル-カルボニル) -アミノ基、ビス (シクロアルケニル-カルボニル) -アミノ基、ビス (シクロアルカンジェニル-カルボニル) -アミノ基、ビス (シクロアルキル-アルキル-カルボニル) -アミノ基等のビス (脂肪族炭化水素-カルボニル) -アミノ基；ビス (アリール-カルボニル) -アミノ基；ビス (アラルキル-カルボニル) -アミノ基；ビス (架橋環式炭化水素-カルボニル) -アミノ基；ビス (スピロ環式炭化水素-カルボニル) -アミノ基；ビス (テルペン系炭化水素-カルボニル) -アミノ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2E$ ) 乃至 ( $\omega-21E$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-1E$ ) 乃至 ( $\omega-21E$ ) で表される基における「ヘテロ環」としては、上記「ヘテロ環基」と同様の基が挙げられる。例えば、式 ( $\omega-1E$ ) で表される「ビス (ヘテロ環-カルボニル) -アミノ基」としては、例えば、ビス (単環式ヘテロアリール-カルボニル) -アミノ基、ビス (縮合多環式ヘテロアリール-カルボニル) -アミノ基、ビス (単環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル) -アミノ基、ビス (縮合多環式非芳香族ヘテロ環-カルボニル) -アミノ基が挙げられる。以下、式 ( $\omega-2E$ ) 乃至 ( $\omega-21E$ ) で表される基も同様である。

上記式 ( $\omega-10E$ ) 乃至 ( $\omega-16E$ ) で表される基における「環状アミノ」としては、上記「環状アミノ基」と同様の基が挙げられる。

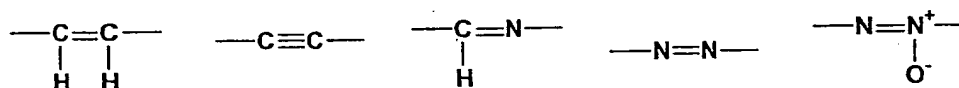
上記「アシル-アミノ基」及び「ジ (アシル) -アミノ基」を総称して、「アシル置換アミノ基」と称する。また、上記「N-炭化水素-アミノ基」、「N, N-ジ (炭化水素) -アミノ基」、「N-ヘテロ環-アミノ基」、「N-炭化水素-N-ヘテロ環-アミノ基」、「環状アミノ基」、「アシル-アミノ基」、及び「ジ (アシル) -アミノ基」を総称して、「置換アミノ基」と称する。

以下、上記一般式 (I) で表される化合物について具体的に説明する。

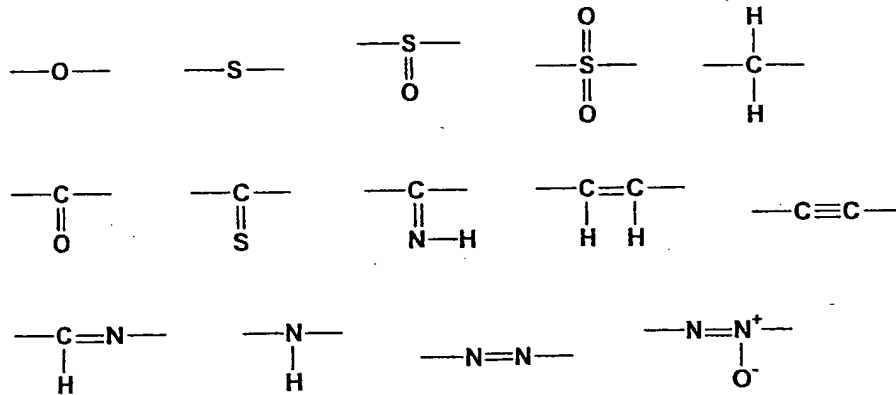
Xの定義における「主鎖の原子数が2ないし5である連結基」とは、環ZとEの間に、主鎖の原子が2ないし5個連なっている連結基を意味する。上記「主鎖の原子数」は、ヘテロ原子の有無に関わらず、環ZとEとの間に存在する原子の数が最小となるように数えるものとする。例えば、1, 2-シクロペンチレンの原子数を2個、1, 3-シクロペンチレンの原子数を3個、1, 4-フェニレンの原子数を4個、2, 6-ピリジンジイルの原子数を3個として数える。

上記「主鎖の原子数が2ないし5である連結基」は、下記2価基群 $\zeta-1$ より選択される基1個で形成されるか、或いは、下記2価基群 $\zeta-2$ より選択される基1ないし4種が2ないし4個結合して形成される。

[2価基群 $\zeta-1$ ] 下記式：



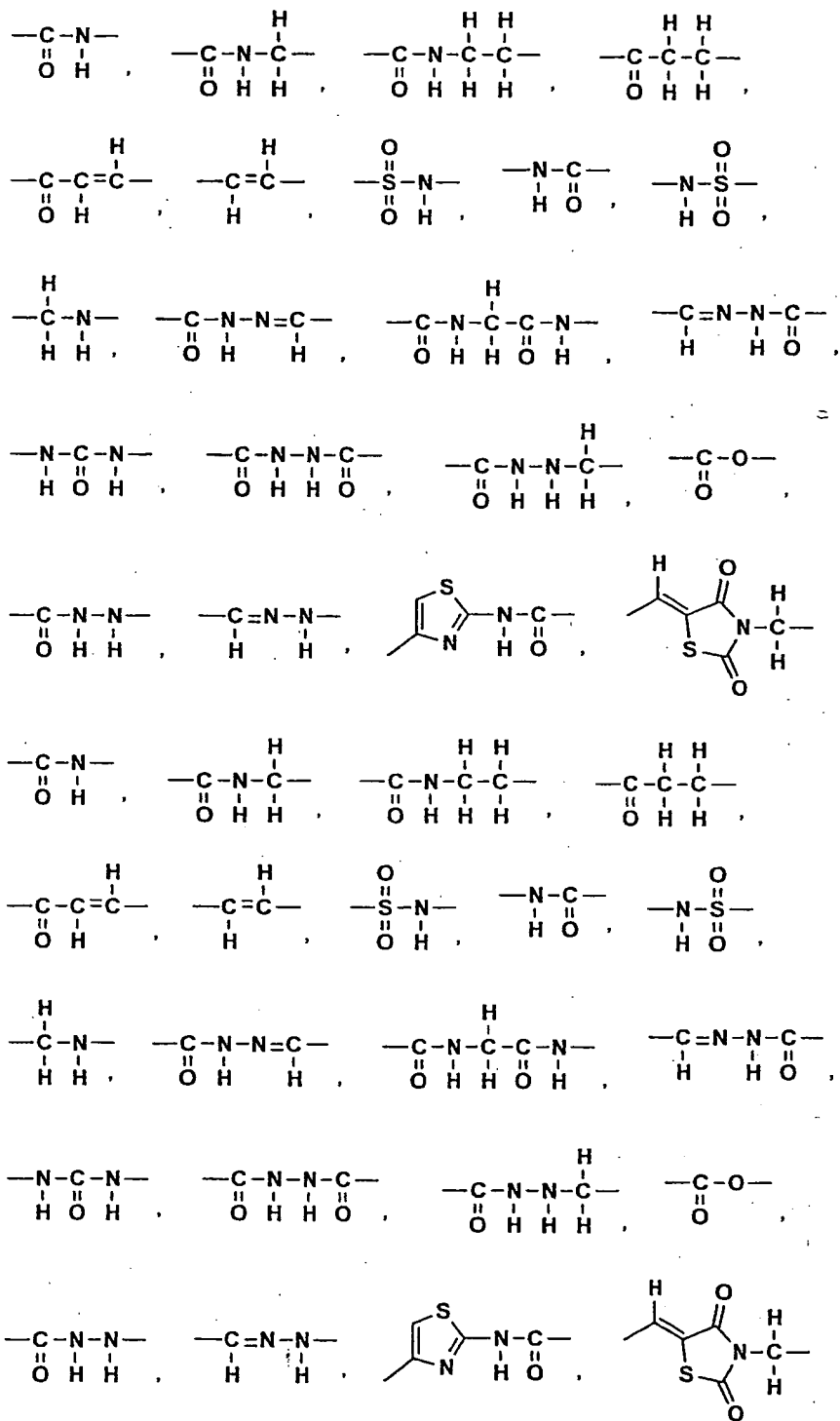
[2価基群 $\zeta-2$ ] 下記式：



該2価基が2個以上結合する場合、各基は同一であっても異なってもよい。

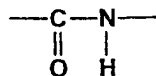
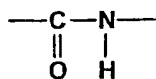
上記「主鎖の原子数が2ないし5である連結基」としては、好適には、下記連結基群 $\alpha$ より選択される基である。

[連結基群 $\alpha$ ] 下記式：



(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する)

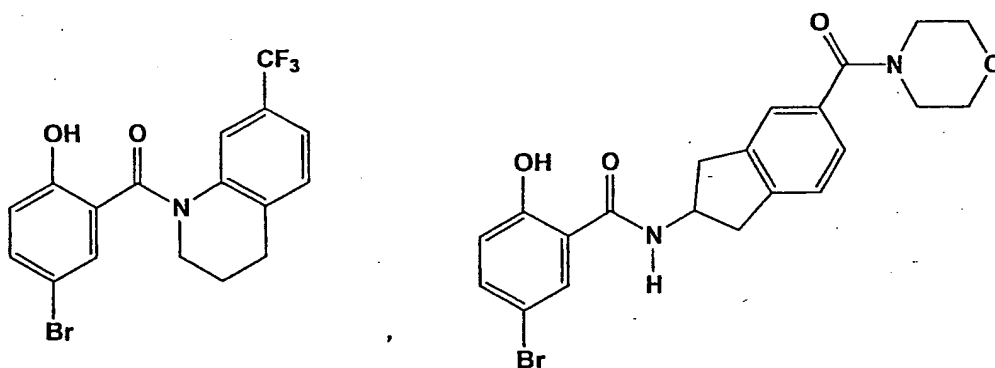
最も好適には、下記式：



(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する)

で表される基である。

「主鎖の原子数が 2 ないし 5 である連結基」の定義における「該連結基は置換基を有していてもよい」の置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられ、好適には、 $C_1 \sim C_6$  のアルキル基であり、さらに好適には、メチル基である。該置換基は、環 Z 又は E が有する置換基と一緒にあって、それらが結合している原子と共に、置換基を有していてもよい環式基を形成してもよい。このような例としては、一般式 (I) で表される化合物が、下記式：



である化合物が挙げられる。

上記一般式 (I) において、A としては、水素原子又はアセチル基を挙げることができ、好適には水素原子である。

環 Z の定義における「式  $\text{---O---A}$  (式中、A は上記定義と同義である) 及び式  $\text{---X---E}$  (式中、X 及び E は上記定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」の「アレーン」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素が挙げられ、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アンラセ

ン環、フェナントレン環、アセナフチレン環等が挙げられる。好適には、ベンゼン環、ナフタレン環等の $C_6 \sim C_{10}$ のアレーンであり、さらに好適には、ベンゼン環及びナフタレン環であり、最も好適には、ベンゼン環である。

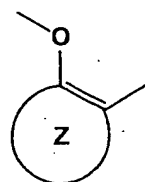
上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のアレーン上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」が「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、好適には、「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に1ないし3個の置換基を有するベンゼン環」であり、更に好適には、「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に1個の置換基を有するベンゼン環」である。このとき、該置換基としては、好適には、下記「置換基群 $\gamma-1z$ 」から選択される基であり、更に好適には、ハロゲン原子及びtert-ブチル基〔(1, 1-ジメチル)エチル基〕であり、最も好適には、ハロゲン原子である。

〔置換基群 $\gamma-1z$ 〕ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メトキシ基、メチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2, 2-ジシアノエテン-1-イル基、2-シアノ-2-(メトキシカルボニル)エテン-1-イル基、2-カルボキシ-2-シアノエテン-1-イル基、エチニル基、フェニルエチニ

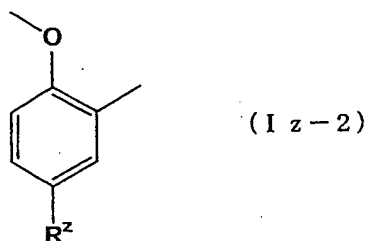
ル基、(トリメチルシリル) エチル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、フェニル基、4-(トリフルオロメチル) フェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-フェネチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-(メトキシイミノ) エチル基、1-[(ベンジルオキシ) イミノ] エチル基、2-チエニル基 [チオフェン-2-イル基]、3-チエニル基 [チオフェン-3-イル基]、1-ピロリル基 [ピロール-1-イル基]、2-メチルチアゾール-4-イル基、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル基、2-ピリジル基 [ピリジン-2-イル基]、アセチル基、イソブチリル基、ピペリジノカルボニル基、4-ベンジルピペリジノカルボニル基、(ピロール-1-イル) スルホニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、スルファモイル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] スルファモイル基、N, N-ジメチルスルファモイル基、アミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、3-フェニルウレイド基、(3-フェニル) チオウレイド基、(4-ニトロフェニル) ジアゼニル基、{[4-(ピリジン-2-イル) スルファモイル] フェニル} ジアゼニル基

上記環 Z の定義における「式-O-A (式中、A は上記定義と同義である) 及び式-X-E (式中、X 及び E は上記定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいアレーン」が「式-O-A (式中、A は上記定義と同義である) 及び式-X-E (式中、X 及び E は上記定義と同義である) で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいベンゼン環」である場合、該置換基が 1 個であり、一般式 (I) における環 Z を含む下記部分構造式 (I z-1) :



(I z-1)

が下記式 (I z-2) :



で表される場合の  $R^z$  の位置に存在することが最も好ましい。このとき、該置換基を  $R^z$  と定義することができる。 $R^z$  としては、好適には、下記「置換基群  $\gamma-2z$ 」から選択される基であり、更に好適には、ハロゲン原子及び *tert*-ブチル基であり、最も好適には、ハロゲン原子である。

〔置換基群  $\gamma-2z$ 〕 ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メトキシ基、メチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2, 2-ジシアノエテン-1-イル基、2-シアノ-2-(メトキシカルボニル)エテン-1-イル基、2-カルボキシ-2-シアノエテン-1-イル基、エチニル基、フェニルエチニル基、(トリメチルシリル)エチニル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-フェネチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-(メトキシイミノ)エチル基、1-[(ベンジルオキシ)イミノ]エチル基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ピロリル基、2-メチルチアゾール-4-イル基、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-2-イル基、2-ピリジル基、アセチル基、イソブチリル基、ピペリジノカルボニル基、4-ベンジルピペリジノカルボニル基、(ピロール-1-イル)スルホニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル基、N, N-ジメチルカルバモイル基、スルファモイル基、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]スルファモイル基、N, N-ジメチルスルファモイル基、アミノ基、N, N-ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、3-フェ



ニルウレイド基、(3-フェニル)チオウレイド基、(4-ニトロフェニル)ジアゼニル基、{[4-(ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル基

上記環Zの定義における「式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン」が「式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他に更に置換基を有していてもよいナフタレン環」である場合、好適には、ナフタレン環である。

環Zの定義における「式-O-A(式中、Aは上記定義と同義である)及び式-X-E(式中、X及びEは上記定義と同義である)で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「ヘテロアレーン」としては、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選択されたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む単環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられ、例えば、フラン環、チオフエン環、ピロール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、ピラゾール環、1,2,3-オキサジアゾール環、1,2,3-チアジアゾール環、1,2,3-トリアゾール環、ピリジン環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、1,2,3-トリアジン環、1,2,4-トリアジン環、1H-アゼピン環、1,4-オキセピン環、1,4-チアゼピン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、ベンゾ[b]チオフエン環、ベンゾ[c]チオフエン環、インドール環、2H-イソインドール環、1H-インダゾール環、2H-インダゾール環、ベンゾオキサゾール環、1,2-ベンゾイソオキサゾール環、2,1-ベンゾイソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、1,2-ベンゾイソチアゾール環、2,1-ベンゾイソチアゾール環、1,2,3-ベンゾオキサジアゾール環、2,1,3-ベンゾオキサジアゾール環、1,2,3-ベンゾチアジアゾール環、2,1,3-ベンゾチアジアゾール環、1H-ベンゾトリアゾール環、

2H-ベンゾトリアゾール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、1H-1,5-ベンゾジアゼピン環、カルバゾール環、 $\alpha$ -カルボリン環、 $\beta$ -カルボリン環、 $\gamma$ -カルボリン環、アクリジン環、フェノキサジン環、フェノチアジン環、フェナジン環、フェナントリジン環、フェナントロリン環、チアントレン環、インドリジン環、フェノキサチイン環等の5ないし14員の単環式又は縮合多環式芳香族複素環が挙げられる。好適には、5ないし13員の単環式又は縮合多環式芳香族複素環であり、さらに好適には、チオフェン環、ピリジン環、インドール環、キノキサリン環、及びカルバゾール環である。

上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のヘテロアレーン上での置換位置は特に限定されない。また、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

上記環Zの定義における「式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他にさらに置換基を有していてもよいヘテロアレーン」の「置換基」としては、好適には、ハロゲン原子である。

Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、上記「炭化水素基」の定義における「アリール基」と同様の基が挙げられ、好適には、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等の $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基であり、最も好適には、フェニル基である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のアリール基上での置換位置は特に限定されず、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「置換基を有していてもよいフェニル基」である場合、好適には、「モノ置換フェニル基」、「ジ置換フェニル基」、及び「3個以上の置換基を有するフェニル基」であり、更に好適には、「ジ置換フェニル基」である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「ジ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群 $\delta-1e$ 」に示す基が挙げられる。

[置換基群 $\delta-1e$ ] 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 4-プロピレンジオキシフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 4-ジヒドロキシフェニル基、2, 5-ジメトキシフェニル基、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]フェニル基、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3,

5-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジニトロフェニル基、2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、5- [(1, 1-ジメチル) エチル] -2-メトキシフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、4-メトキシビフェニル-3-イル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、3, 5-ビス (メトキシカルボニル) フェニル基、2-ブロモ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、3-メトキシカルボニル-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、3-カルボキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (2-ナフチルオキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- [4- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル] -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (2-メトキシフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (4-クロロ-3, 5-ジメチルフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- ピペリジノ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (4-メチルフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (4-クロロフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、3, 5-ジカルボキシフェニル基、5-イソプロピル-2-メチルフェニル基、2, 5-ジエトキシフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、5-クロロ-2-シアノ基、5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル基、2-クロロ-5-ニトロフェニル基、2-メトキシ-5- (フェニルカルバモイル) フェニル基、5-アセチルアミノ-2-メトキシフェニル基、5-メトキシ-2-メチルフェニル基、2, 5-ジブトキシフェニル基、2, 5-ジイソペンチルオキシ基、5-カルバモイル-2-メトキシフェニル基、5- [(1, 1-ジメチル) プロピル] -2-フェノキシフェニル基、2-ヘキシルオキシ-5-メタンスルホニル基、5- (2, 2-ジメチルプロピオニル) -2-メチルフェニル基、5-メトキシ-2- (1-ピロリル) フェニル基、5-クロロ-2- (p-トルエンスルホニル) フェニル基、2-クロロ-5- (p-トルエンスルホニル) フェニル基、2-フルオロ-5-

メタンスルホニル基、2-メトキシ-5-フェノキシ基、4-メチルビフェニル-3-イル基、2-メトキシ-5-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェニル基、5-モルホリノ-2-ニトロフェニル基、5-フルオロ-2-(1-イミダゾリル)フェニル基、2-ブチル-5-ニトロフェニル基、5-[(1, 1-ジメチル)]プロピル-2-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、4-イソプロピル-2-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-イソプロポキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-シアノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 6-ジイソプロピルフェニル基、2, 6-ジメチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 3-ジメチルフェニル基、インダン-5-イル基、2, 4-ジメチルフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、3, 4-エチレンジオキシフェニル基、3-クロロ-4-シアノフェニル基、3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、2-クロロ-4-シアノフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、4-イソプロピル-3-メチルフェニル基、4-[(1, 1-ジメチル)プロピル]-2-ヒドロキシフェニル基、3-クロロ-2-シアノフェニル基、2-シアノ-4-メチルフェニル基、2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-4-イル基、2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1, 4-ベンゾジオキセン-5-イル基、3-クロロ-4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル基、2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、2, 2-ジフルオロ-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル基、2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、4-ブロモ-2-フルオロフェニル基、2, 4-ビス(メタンスルホニル)フェニル基、2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-1, 4-ベンゾジオキセン-6-イル基、

2-ベンゾイル-4-クロロフェニル基、2-ブロモ-4-フルオロフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、2-クロロ-4-ニトロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-ベンゾイル-5-メチルフェニル基、2-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、3, 4-ジヘキシルオキシフェニル基、2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、4-シアノ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、2-(4-シアノフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「ジ置換フェニル基」である場合、更に好適には、「2, 5-ジ置換フェニル基」及び「3, 5-ジ置換フェニル基」である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「2, 5-ジ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群 $\delta-2e$ 」に示す基が挙げられる。

[置換基群 $\delta-2e$ ] 2, 5-ジメトキシフェニル基、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]フェニル基、5-[(1, 1-ジメチル)エチル]-2-メトキシフェニル基、4-メトキシビフェニル-3-イル基、2-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-5-(トリフ

ルオロメチル) フェニル基、2-[4-(トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-ピペリジノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、5-イソプロピル-2-メチルフェニル基、2, 5-ジエトキシフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、5-クロロ-2-シアノ基、5-ジエチルスルファモイル-2-メトキシフェニル基、2-クロロ-5-ニトロフェニル基、2-メトキシ-5-(フェニルカルバモイル) フェニル基、5-アセチルアミノ-2-メトキシフェニル基、5-メトキシ-2-メチルフェニル基、2, 5-ジブトキシフェニル基、2, 5-ジイソペンチルオキシ基、5-カルバモイル-2-メトキシフェニル基、5-[(1, 1-ジメチル) プロピル]-2-フェノキシフェニル基、2-ヘキシルオキシ-5-メタンスルホニル基、5-(2, 2-ジメチルプロピオニル)-2-メチルフェニル基、5-メトキシ-2-(1-ピロリル) フェニル基、5-クロロ-2-(p-トルエンスルホニル) フェニル基、2-クロロ-5-(p-トルエンスルホニル) フェニル基、2-フルオロ-5-メタンスルホニル基、2-メトキシ-5-フェノキシ基、2-メトキシ-5-(1-メチル-1-フェニルエチル) フェニル基、5-モルホリノ-2-ニトロフェニル基、5-フルオロ-2-(1-イミダゾリル) フェニル基、2-ブチル-5-ニトロフェニル基、5-[(1, 1-ジメチル) プロピル]-2-ヒドロキシフェニル基、2-メトキシ-5-メチルフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2-ベンゾイル-5-メチルフェニル基、2-(4-シアノフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-(4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル) フェニル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「2, 5-ジ

置換フェニル基」である場合、更に好適には、「2, 5-ジ置換フェニル基(但し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である)」であり、特に更に好適には、下記「置換基群  $\delta-3e$ 」から選択される基であり、最も好適には、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である。

[置換基群  $\delta-3e$ ] 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ブromo-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2, 2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-クロロ-3, 5-ジメチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-ピペリジノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-シアノフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-(4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「3, 5-ジ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群  $\delta-4e$ 」に示す基が挙げられる。

[置換基群  $\delta-4e$ ] 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 5-



ージクロロフェニル基、3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]フェニル基、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジニトロフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、3, 5-ビス(メトキシカルボニル)フェニル基、3-メトキシカルボニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-カルボキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3, 5-ジカルボキシフェニル基

上記「置換基を有していてもよいアリール基」が「3, 5-ジ置換フェニル基」である場合、更に好適には、「3, 5-ジ置換フェニル基(但し、該置換基の少なくとも1個はトリフルオロメチル基である)」であり、特に更に好適には、下記「置換基群  $\delta-5e$ 」から選択される基であり、最も好適には、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基である。

[置換基群  $\delta-5e$ ] 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル基、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-メトキシカルボニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-カルボキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「モノ置換フェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群  $\delta-6e$ 」に示す基が挙げられる。

[置換基群  $\delta-6e$ ] 4-メトキシフェニル基、4-クロロフェニル基、2-メトキシフェニル基、2-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-クロロフェニル基、ピフェニル-3-イル基、3-アセチルフェニル基、3-(アセチルアミノ)フェニル基、3-カルバモイルフェニル基、3-メチルカルバモイルフェニル基、4-メチルフェニル基、3-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、

2-ベンジルフェニル基、4-(トリフルオロメトキシ)フェニル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]フェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、4-ヘキシルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、4-ベンジルフェニル基、2-クロロフェニル基、2-メチルフェニル基、4-ブチルフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、3-ベンジルフェニル基、4-ヘキシルオキシフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-(エトキシカルボニルメチル)フェニル基、3-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル基、4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル基、4-(トリフルオロメタンスルホニル)フェニル基、3-エチニルフェニル基、4-(1-メチルプロピル)フェニル基、3-ベンゾイルフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-(アセチルアミノ)フェニル基、4-スルファモイルフェニル基、4-(ジフルオロメトキシ)フェニル基、3-メチルスルファニルフェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、3-(ブチルスルファモイル)フェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、4-(p-トルエンスルホニルアミノ)フェニル基、4-ホルリノフェニル基、3-[(1, 1-ジメチル)エチル]フェニル基、3-(5-メチルフラン-2-イル)フェニル基、3-スルファモイルフェニル基、3-(トリフルオロメタンスルホニル)フェニル基、3-ヘキシルオキシフェニル基、4-アセチルフェニル基、ビフェニル-2-イル基、ビフェニル-4-イル基、3-[5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル基、3-{5-[(1, 1-ジメチル)エチル]-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル}フェニル基、4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル基、3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル基、4-[5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「3個以上の置換基を有するフェニル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置

換基群  $\delta-7e$ 」に示す基が挙げられる。

〔置換基群  $\delta-7e$ 〕 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-2-ブロモフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェニル基、3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル基、ペンタフルオロフェニル基、3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル基、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-2-メチルフェニル基、2, 6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 4-ジメトキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 4-ジフルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-クロロ-2-(4-クロロベンゼンスルホニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 3-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニル基、2-シアノ-4, 5-ジメトキシフェニル基、2, 4-ジクロロ-5-イソプロポキシフェニル基、2, 3, 5-トリフルオロフェニル基、2, 4, 5-トリクロロフェニル基、5-エトキシ-4-フルオロ-2-ニトロフェニル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいアリール基」が「置換基を有していてもよいナフチル基」である場合、好適な基の具体例としては、1-ナフチル基、4-メトキシナフタレン-2-イル基、及び4-ヒドロキシ-3-メチルナフタレン-1-イル基が挙げられる。

Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」としては、上記「ヘテロ環基」の定義における「単環式ヘテロアリール基」及び「縮合多環式ヘテロアリール基」と同様の基が挙げられる。好適には、5ないし13員のヘテロアリール基であり、このとき、好適な基の具体例としては、チエニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリル基、キノリル基、カルバゾリル基、チアゾリル基、及びピラジニル基が挙げられる。

Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」としては、更に好適には、5員のヘテロアリール基であり、特に更に好適には、チエニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、及びチアゾリル基であり、最も好適には、チアゾリル基である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該置換基のヘテロアリール基上での置換位置は特に限定されず、該置換基が2個以上存在する場合、それらは同一であっても異なってもよい。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」が「置換基を有していてもよいチアゾリル基」である場合、好適には、「置換基を有していてもよいチアゾール-2-イル基」であり、更に好適には、「モノ置換チアゾール-2-イル基」、及び「ジ置換チアゾール-2-イル基」であり、特に更に好適には、「ジ置換チアゾール-2-イル基」である。

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」が「ジ置換チアゾール-2-イル基」である場合、好適には、下記「置換基群  $\delta-8e$ 」から選択される基であり、最も好適には、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基である。

[置換基群  $\delta-8e$ ] 5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-シアノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-メチルチアゾール-2-イル基、4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル基、5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-(4-フルオロフェニル)-4-メチルチアゾール-2-イル基、4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール-2-イル基、4-エチル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、

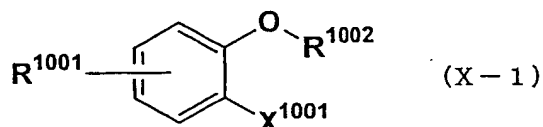
4-ブチル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(エトキシカルボニル)チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-モルホリノチアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル基、4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル基、5-カルボキシメチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イル基、4-ベンジル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-2-イル基、5-メチルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エチルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-イソプロピルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-(2-フェニルエチル)カルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-カルボキシ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-(エトキシカルボニル)メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-カルボキシ-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-プロピルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基

上記Eの定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」が「モノ置換チアゾール-2-イル基」である場合、好適な基の具体例としては、下記「置換基群  $\delta-9e$ 」に示す基が挙げられる。

[置換基群  $\delta-9e$ ] 4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル

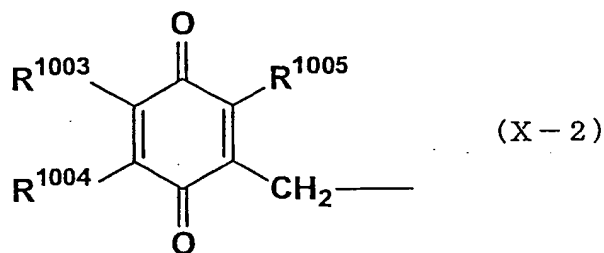
基、4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル基、4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾール-2-イル基、4-(3,4-ジクロロフェニル)チアゾール-2-イル基、4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル基、4-(2,5-ジフルオロフェニル)チアゾール-2-イル基、4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル基、4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル基、4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-2-イル基

上記一般式(I)で表される化合物としては、好適には、「下記一般式(X-1)で表される置換安息香酸誘導体、及び/又は下記化合物群φ-1で表される化合物」以外の化合物である。

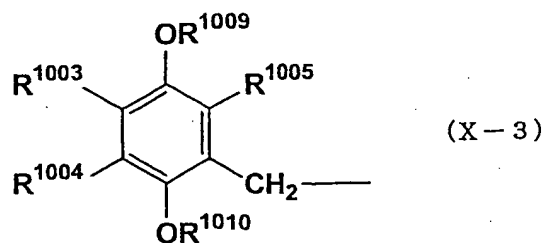


(式中、

R<sup>1001</sup>は、下記の一般式(X-2)：



または、下記の一般式(X-3)：



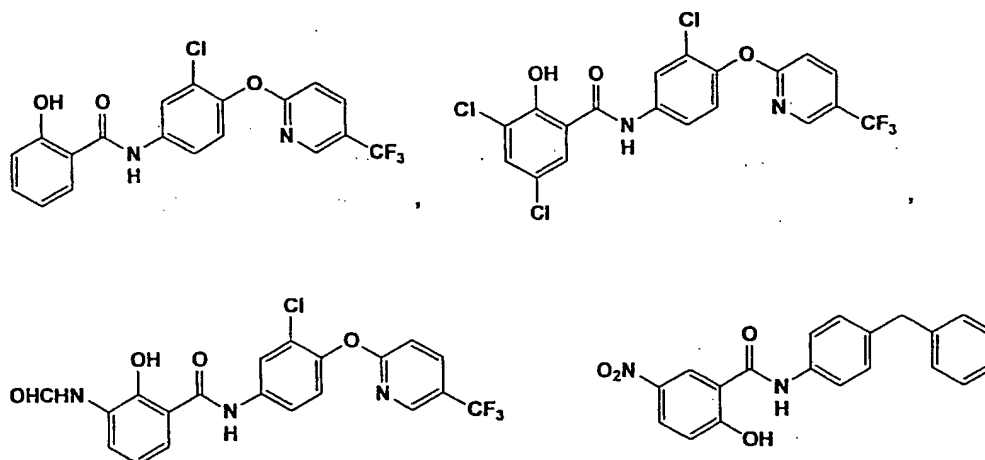
(式中、R<sup>1003</sup>、R<sup>1004</sup>およびR<sup>1005</sup>は各々独立に水素原子、炭素数1~6の

アルキル基または炭素数 1～6 のアルコキシ基であり、 $R^{1009}$  および  $R^{1010}$  は各々独立に水素原子、炭素数 1～6 のアルキル基または炭素数 2～11 のアシル基を示す) であり；

$R^{1002}$  は、水素原子、置換されていてもよい炭素数 1～6 の低級アルキル基、置換されていてもよい炭素数 6～12 のアリール基、置換されていてもよい炭素数 4～11 のヘテロアリール基、置換されていてもよい炭素数 7～14 のアラルキル基、置換されていてもよい炭素数 5～13 のヘテロアリールアルキル基を示すか、あるいは炭素数 2～11 のアシル基であり；

$X^{1001}$  は、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。）

[化合物群  $\phi-1$ ]



上記一般式 (I) で表される化合物は塩を形成することができる。薬理学的に許容される塩としては、酸性基が存在する場合には、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、又はアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩をあげることができ、塩基性基が存在する場合には、例えば、塩酸塩、臭酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、

マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩をあげることができる。グリシンなどのアミノ酸と塩を形成する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、薬学的に許容される塩も好適に用いることができる。

上記一般式 (I) で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、上記のいずれの物質を用いてもよい。さらに一般式 (I) で表される化合物は1以上の不斉炭素有する場合があり、光学活性体やジアステレオマーなどの立体異性体として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体、光学対掌体又はジアステレオマーの任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。

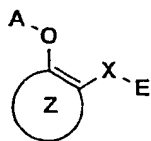
また、一般式 (I) で表される化合物が例えば2-ヒドロキシピリジン構造を有する場合、その互変異性体 (t a u t o m e r) である2-ピリドン構造として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の互変異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。また、一般式 (I) で表される化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合には、その配置はZ配置又はE配置のいずれでもよく、本発明の医薬の有効成分としてはいずれかの配置の幾何異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。

本発明の医薬の有効成分として一般式 (I) に包含される化合物を以下に例示するが、本発明の医薬の有効成分は下記の化合物に限定されることはない。

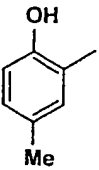
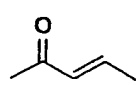
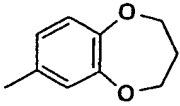
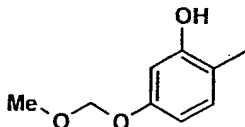
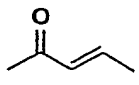
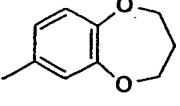
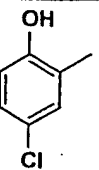
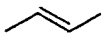
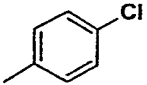
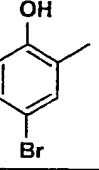
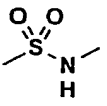
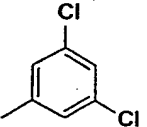
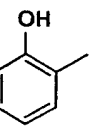
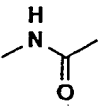
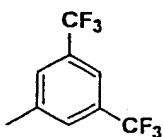
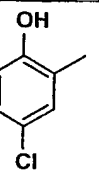
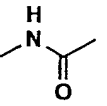
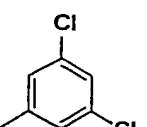
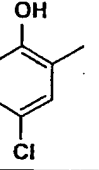
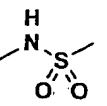
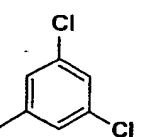
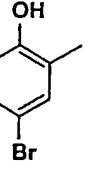
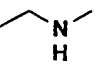
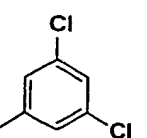
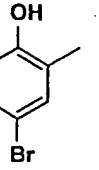
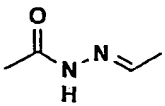
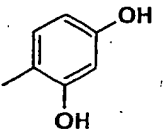
なお、下記表において用いられる略語の意味は下記の通りである。

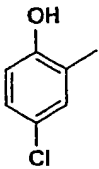
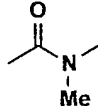
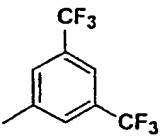
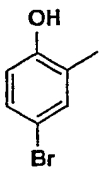
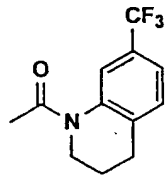
Me : メチル基、Et : エチル基。

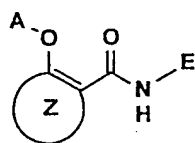




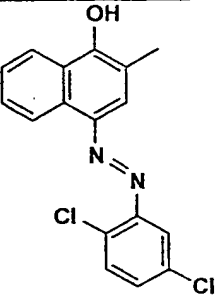
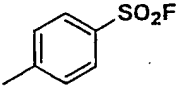
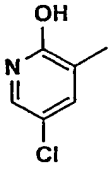
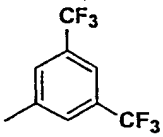
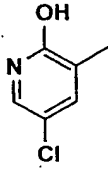
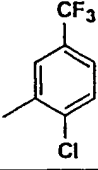
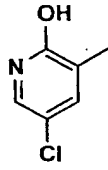
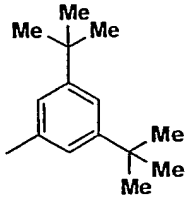
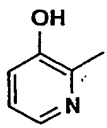
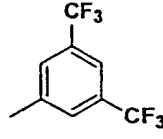
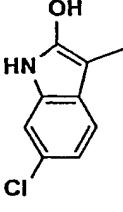
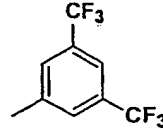
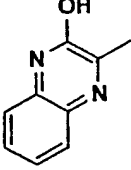
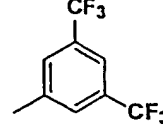
化合物番号		X	E
1			
2			
3			
4			
5			
6			

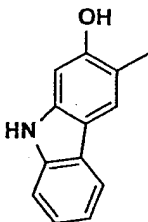
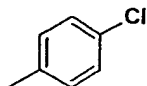
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			

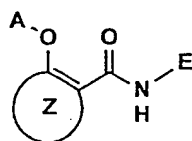
1 6			
1 7			



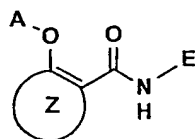
化合物番号		E
1 8		
1 9		
2 0		
2 1		
2 2		

2 3	 <chem>Oc1cc(ccc1)/N=N/c2cc(Cl)cc(Cl)c2</chem>	 <chem>OS(=O)(=O)c1ccc(F)cc1</chem>
2 4	 <chem>Oc1cc(Cl)ccn1C</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)cc1</chem>
2 5	 <chem>Oc1cc(Cl)ccn1C</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)c(Cl)cc1C(F)(F)F</chem>
2 6	 <chem>Oc1cc(Cl)ccn1C</chem>	 <chem>Cc1cc(C(C)(C)C)cc(C(C)(C)C)c1C(C)(C)C</chem>
2 7	 <chem>Oc1ccncc1C</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)cc1</chem>
2 8	 <chem>Oc1c[nH]c2cc(Cl)ccc12C</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)cc1</chem>
2 9	 <chem>Oc1nc2ccccc2n1C</chem>	 <chem>Cc1cc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)cc1</chem>

3 0	 <chem>Cc1cc(O)c2c(c1)c3ccccc3[nH]2</chem>	 <chem>Clc1ccc(cc1)</chem>
-----	--	--

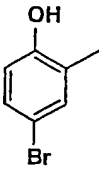
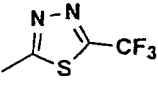
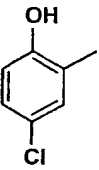
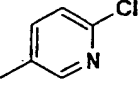
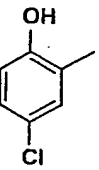
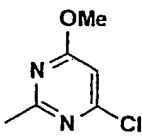
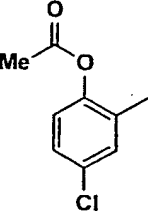
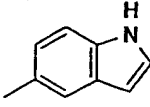
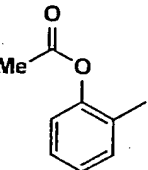
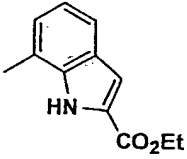
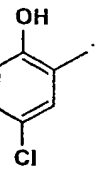
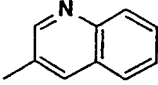
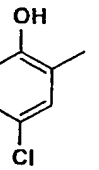
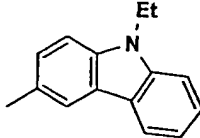


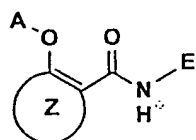
化合物番号		E
3 1		
3 2		
3 3		
3 4		



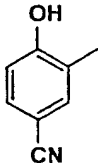
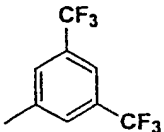
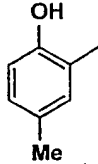
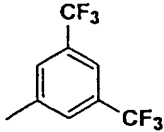
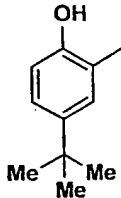
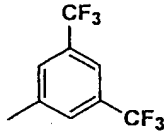
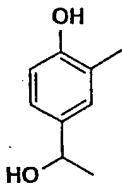
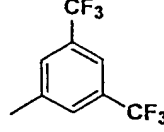
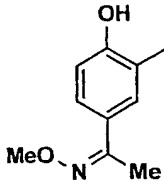
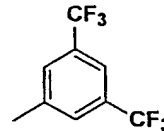
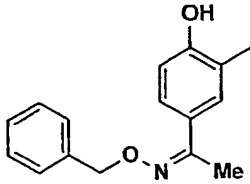
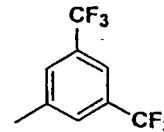
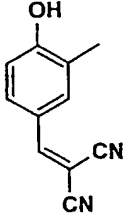
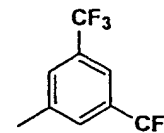
化合物番号		E
3 5		
3 6		
3 7		
3 8		
3 9		
4 0		

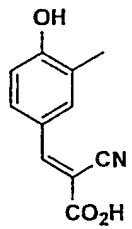
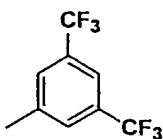
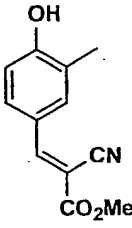
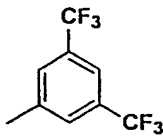
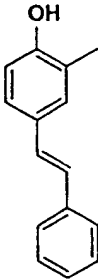
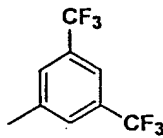
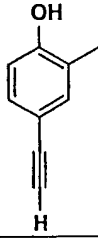
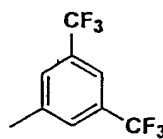
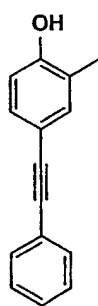
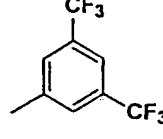


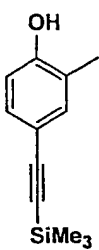
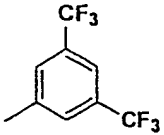
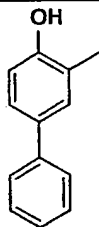
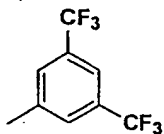
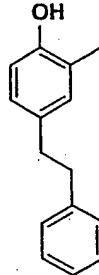
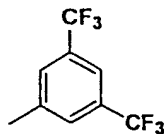
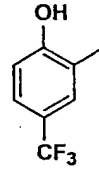
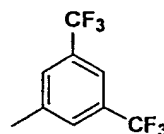
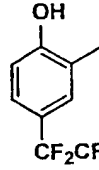
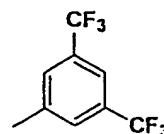
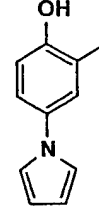
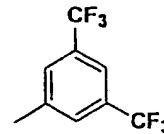
4 1		
4 2		
4 3		
4 4		
4 5		
4 6		
4 7		

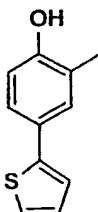
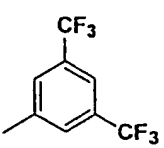
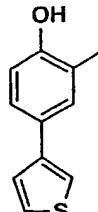
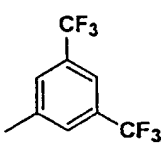
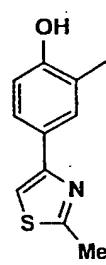
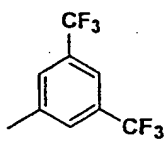
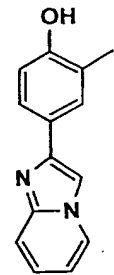
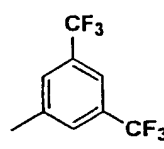
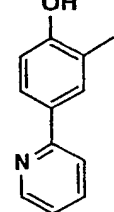
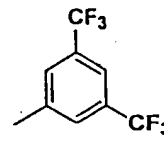
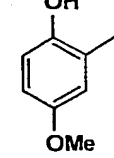
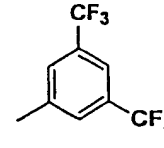


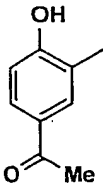
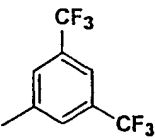
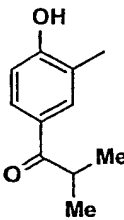
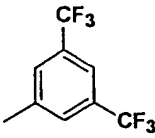
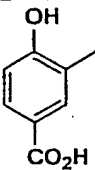
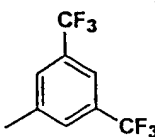
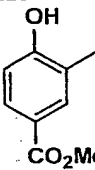
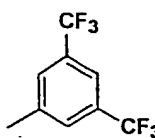
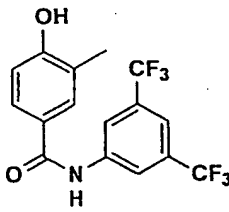
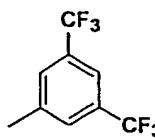
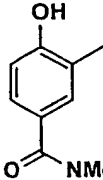
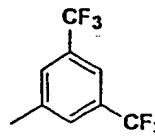
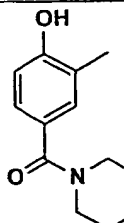
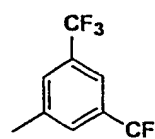
化合物番号		E
48		
49		
50		
51		
52		
53		

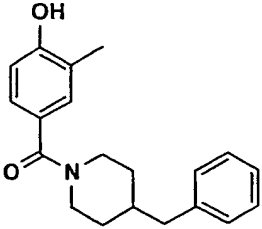
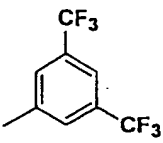
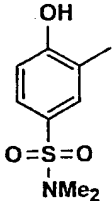
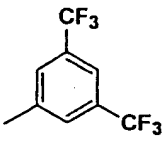
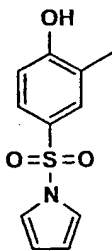
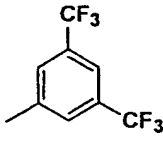
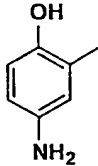
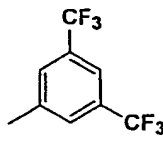
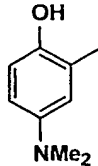
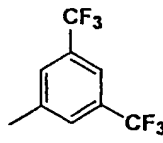
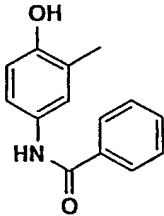
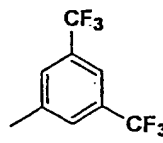
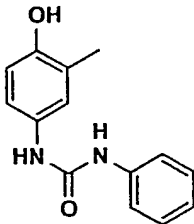
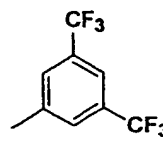
5 4		
5 5		
5 6		
5 7		
5 8		
5 9		
6 0		

6 1		
6 2		
6 3		
6 4		
6 5		

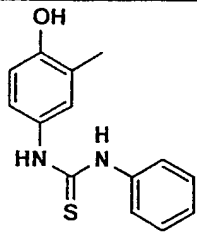
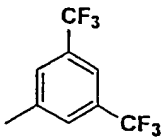
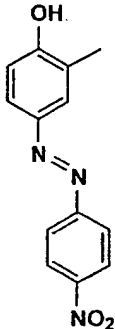
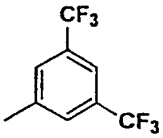
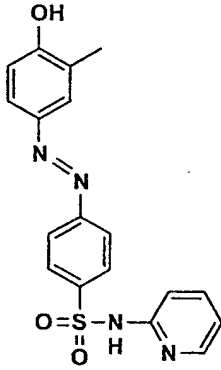
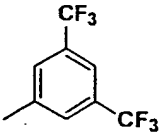
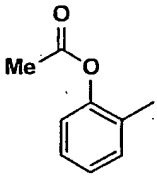
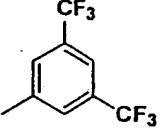
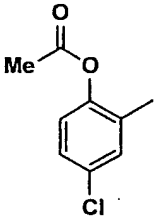
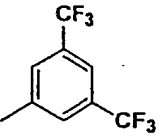
6 6		
6 7		
6 8		
6 9		
7 0		
7 1		

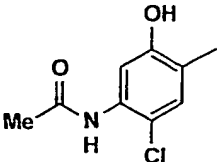
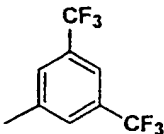
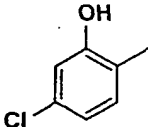
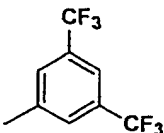
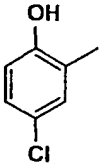
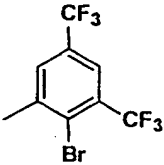
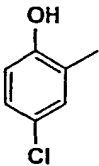
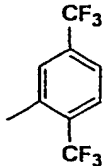
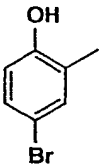
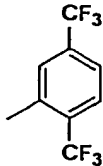
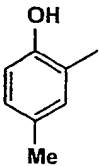
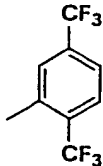
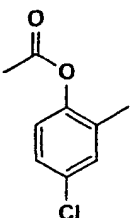
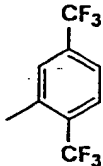
7 2		
7 3		
7 4		
7 5		
7 6		
7 7		

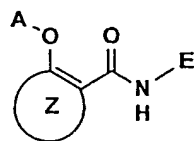
7 8		
7 9		
8 0		
8 1		
8 2		
8 3		
8 4		

8 5		
8 6		
8 7		
8 8		
8 9		
9 0		
9 1		

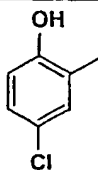
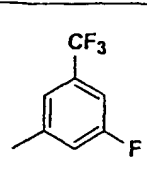
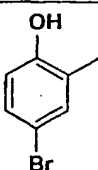
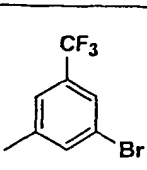
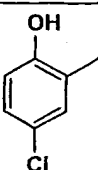
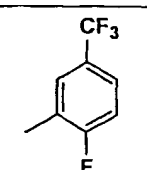
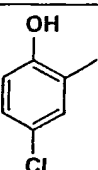
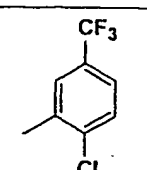
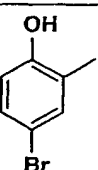
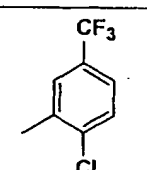
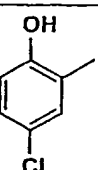
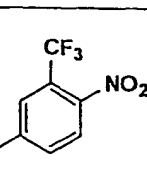
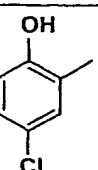
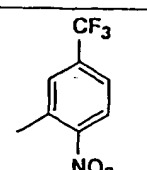
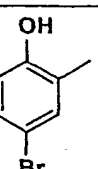
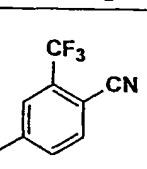
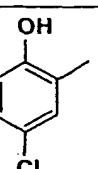
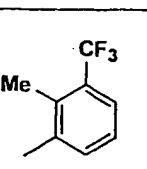


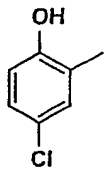
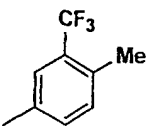
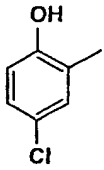
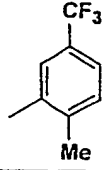
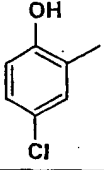
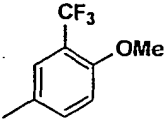
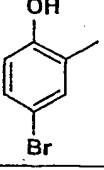
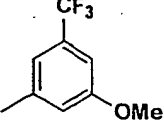
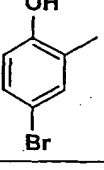
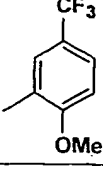
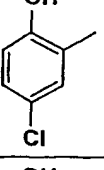
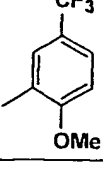
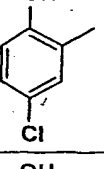
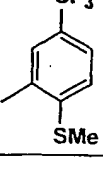
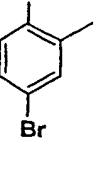
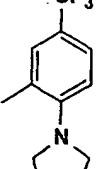
9 2		
9 3		
9 4		
9 5		
9 6		

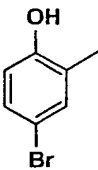
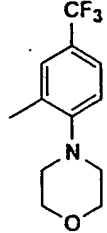
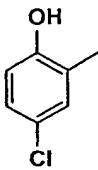
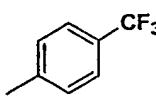
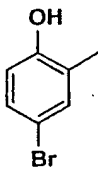
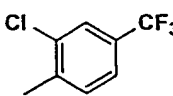
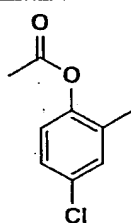
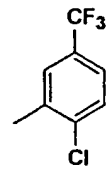
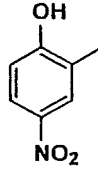
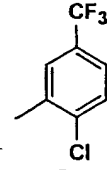
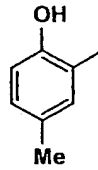
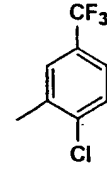
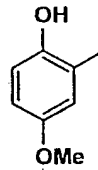
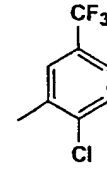
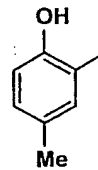
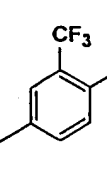
97		
98		
99		
100		
101		
102		
103		

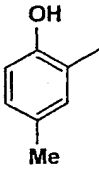
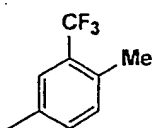
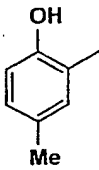
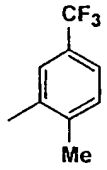
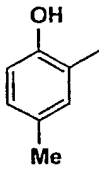
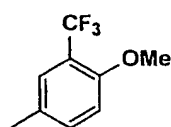
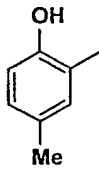
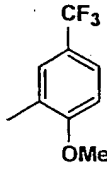


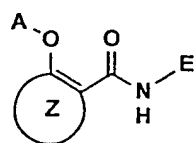
化合物番号		E
104		
105		
106		
107		
108		
109		

110		
111		
112		
113		
114		
115		
116		
117		
118		

1 1 9		
1 2 0		
1 2 1		
1 2 2		
1 2 3		
1 2 4		
1 2 5		
1 2 6		

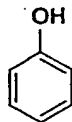
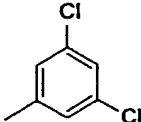
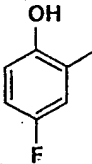
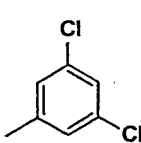
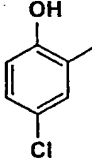
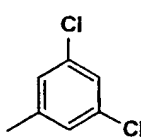
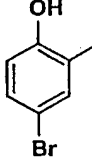
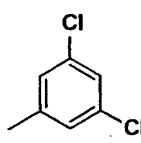
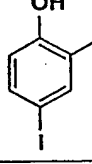
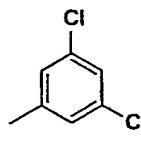
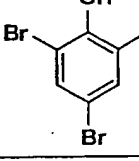
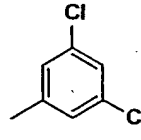
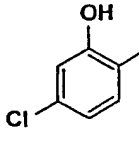
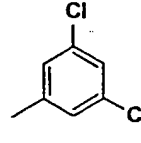
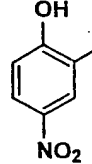
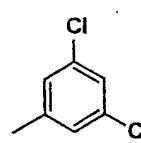
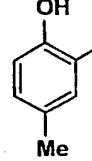
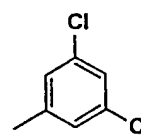
1 2 7		
1 2 8		
1 2 9		
1 3 0		
1 3 1		
1 3 2		
1 3 3		
1 3 4		

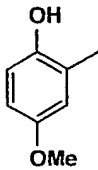
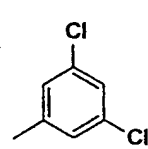
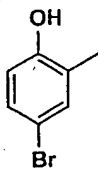
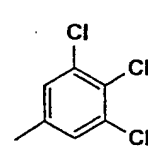
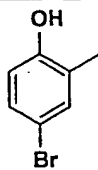
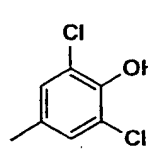
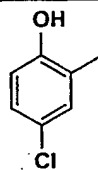
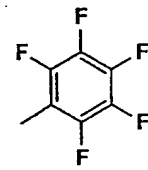
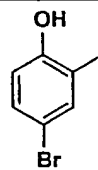
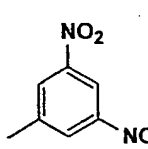
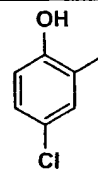
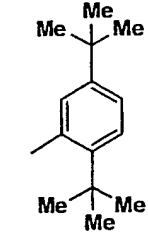
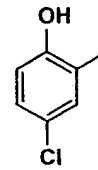
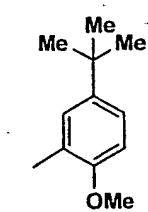
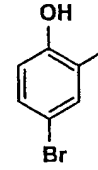
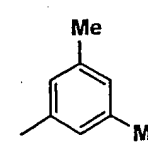
1 3 5		
1 3 6		
1 3 7		
1 3 8		

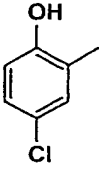
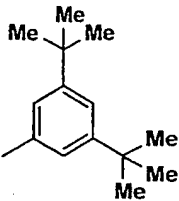
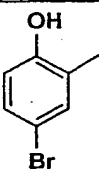
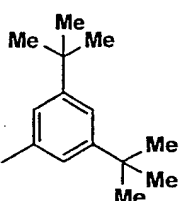
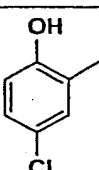
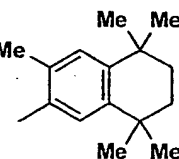
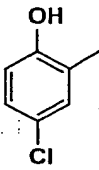
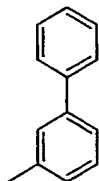
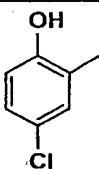
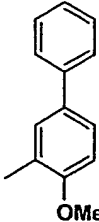
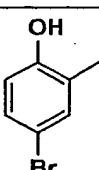
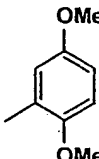
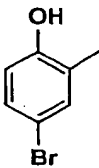
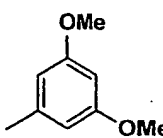


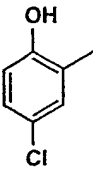
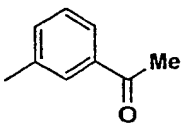
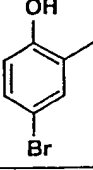
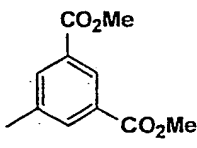
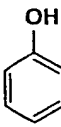
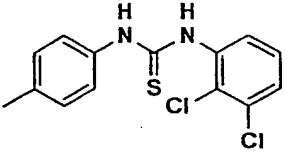
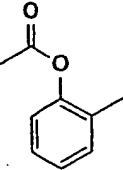
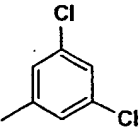
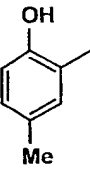
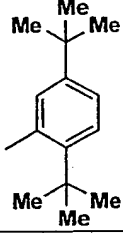
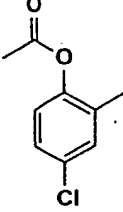
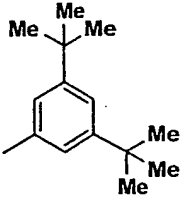
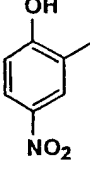
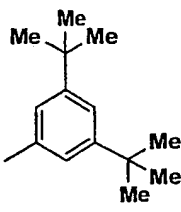
化合物番号		E
1 3 9		
1 4 0		
1 4 1		
1 4 2		
1 4 3		
1 4 4		

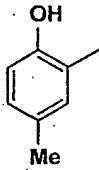
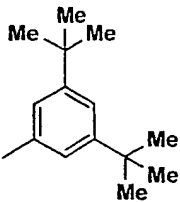
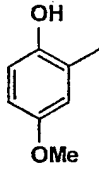
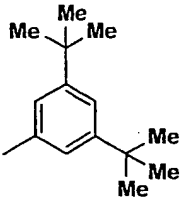
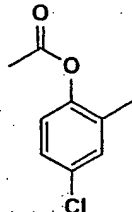
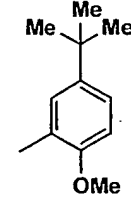
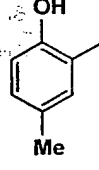
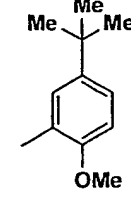


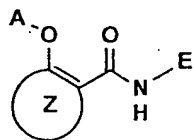
1 4 5		
1 4 6		
1 4 7		
1 4 8		
1 4 9		
1 5 0		
1 5 1		
1 5 2		
1 5 3		

154		
155		
156		
157		
158		
159		
160		
161		

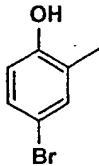
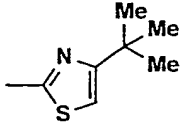
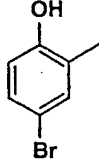
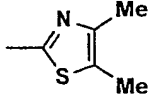
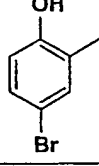
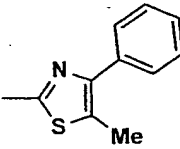
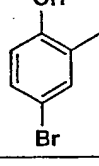
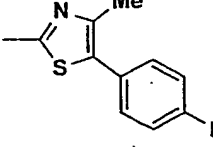
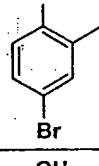
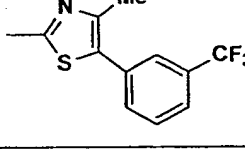
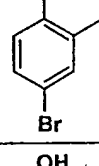
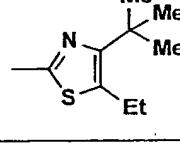
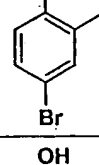
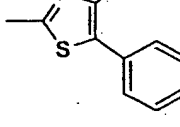
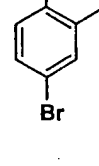
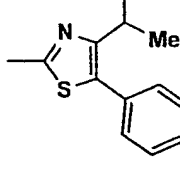
1 6 2		
1 6 3		
1 6 4		
1 6 5		
1 6 6		
1 6 7		
1 6 8		

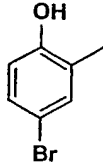
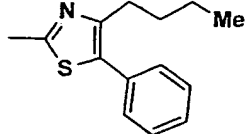
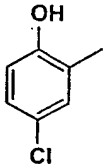
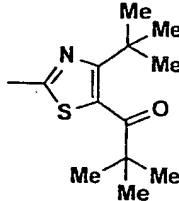
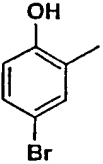
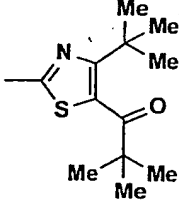
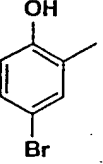
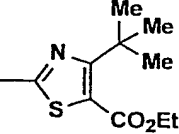
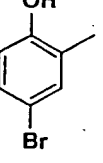
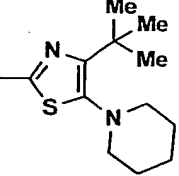
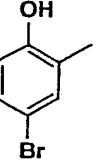
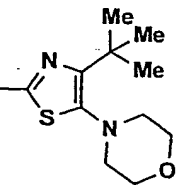
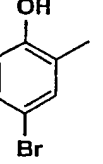
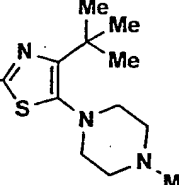
169		
170		
171		
172		
173		
174		
175		

176		
177		
178		
179		

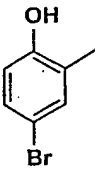
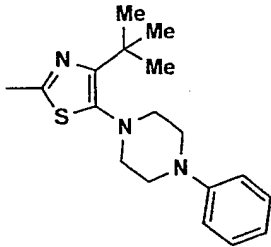
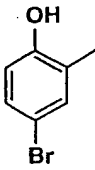
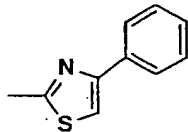
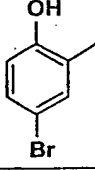
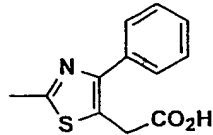
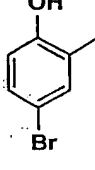
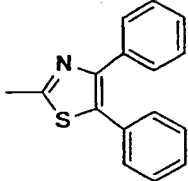
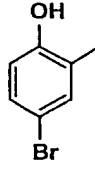
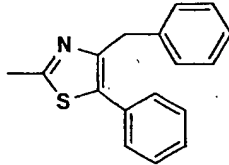
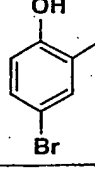
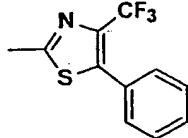
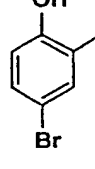
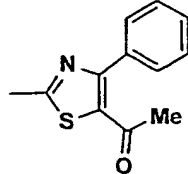


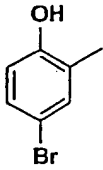
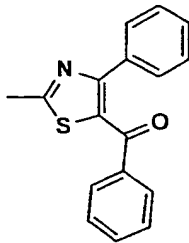
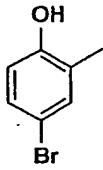
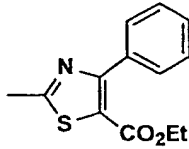
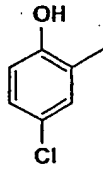
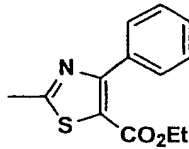
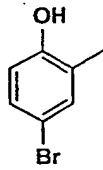
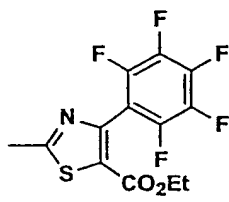
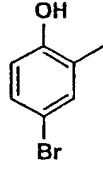
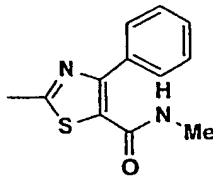
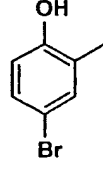
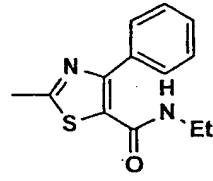
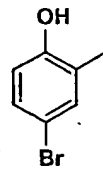
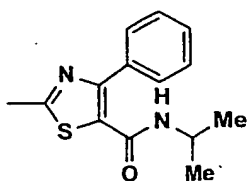
化合物番号		E
180		
181		
182		
183		
184		
185		

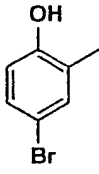
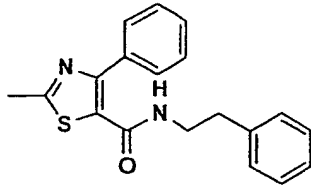
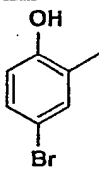
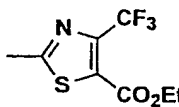
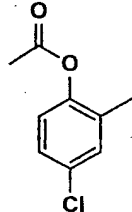
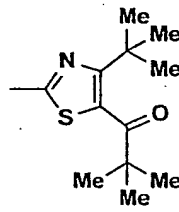
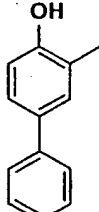
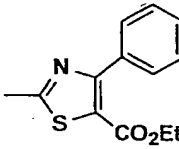
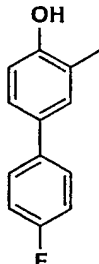
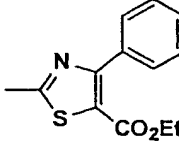
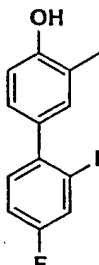
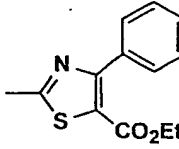
186		
187		
188		
189		
190		
191		
192		
193		

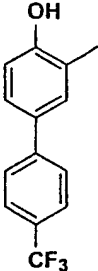
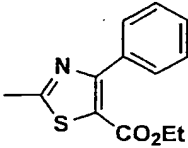
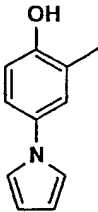
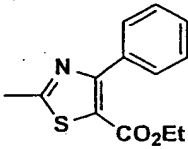
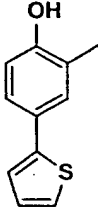
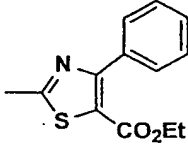
194		
195		
196		
197		
198		
199		
200		

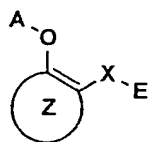


201		
202		
203		
204		
205		
206		
207		

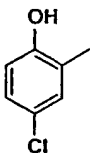
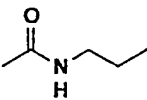
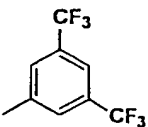
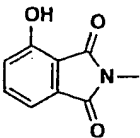
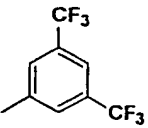
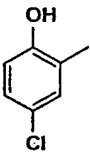
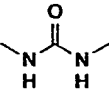
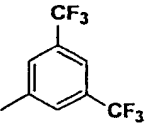
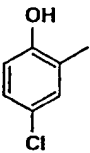

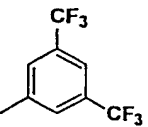
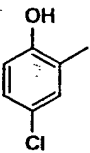
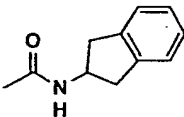
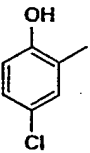

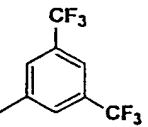
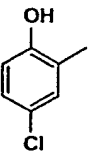
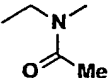
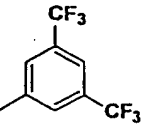
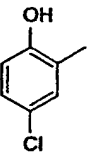
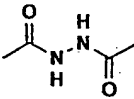
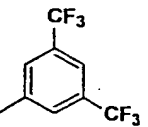
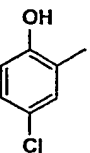
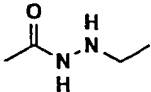
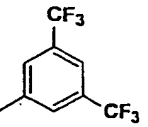
208		
209		
210		
211		
212		
213		
214		

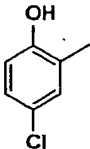

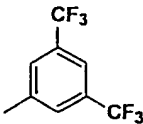
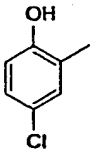
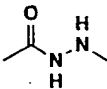
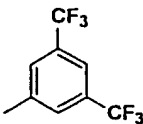
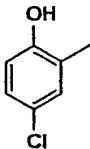
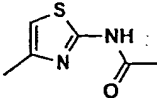
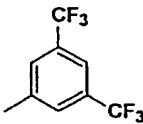
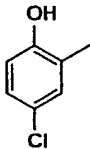
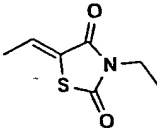
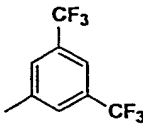
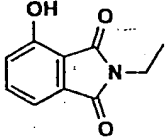
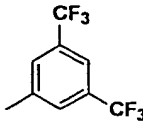
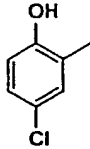
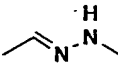
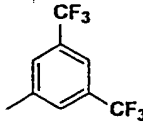
215		
216		
217		
218		
219		
220		

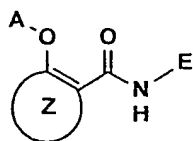
2 2 1	 <p>Chemical structure of 4-(4-methyl-2-hydroxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)phenyl. It consists of a central biphenyl system. The left ring is a 4-methyl-2-hydroxyphenyl group, and the right ring is a 2-(trifluoromethyl)phenyl group.</p>	 <p>Chemical structure of 2-ethyl 4-phenyl-5-methylthiazole-3-carboxylate. It features a thiazole ring with a methyl group at position 5, a phenyl group at position 4, and an ethyl ester group at position 3.</p>
2 2 2	 <p>Chemical structure of 4-(4-methyl-2-hydroxyphenyl)pyrrole. It consists of a central biphenyl system. The left ring is a 4-methyl-2-hydroxyphenyl group, and the right ring is a pyrrole ring.</p>	 <p>Chemical structure of 2-ethyl 4-phenyl-5-methylthiazole-3-carboxylate. It features a thiazole ring with a methyl group at position 5, a phenyl group at position 4, and an ethyl ester group at position 3.</p>
2 2 3	 <p>Chemical structure of 4-(4-methyl-2-hydroxyphenyl)thiophene. It consists of a central biphenyl system. The left ring is a 4-methyl-2-hydroxyphenyl group, and the right ring is a thiophene ring.</p>	 <p>Chemical structure of 2-ethyl 4-phenyl-5-methylthiazole-3-carboxylate. It features a thiazole ring with a methyl group at position 5, a phenyl group at position 4, and an ethyl ester group at position 3.</p>



化合物番号		X	E
301			
302			
303			
304			
305			
306			

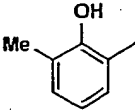
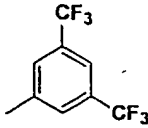
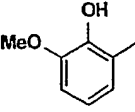
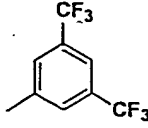
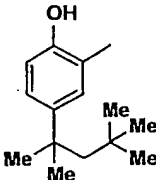
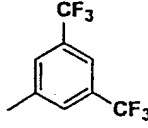
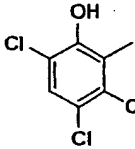
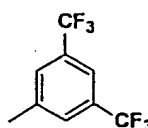
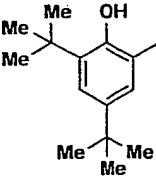
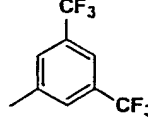
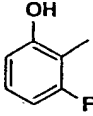
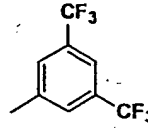
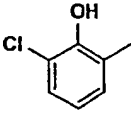
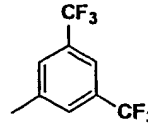
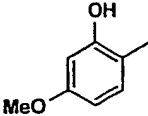
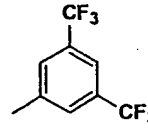
307			
308			
309			
310			
311			
312			
313			
314			
315			

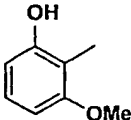
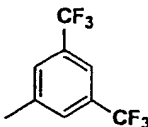
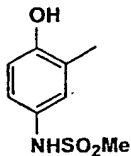
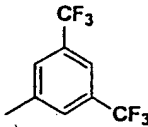
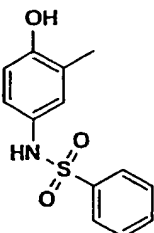
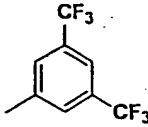
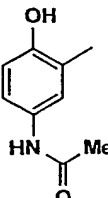
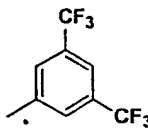
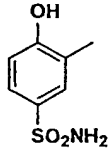
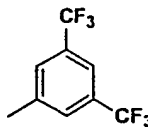
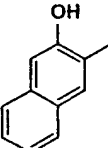
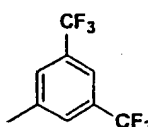
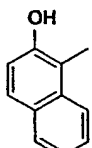
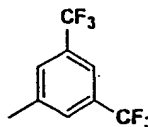
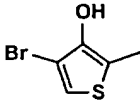
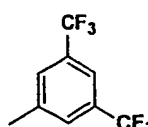
3 1 6			
3 1 7			
3 1 8			
3 1 9			
3 2 0			
3 2 1			

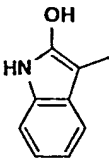
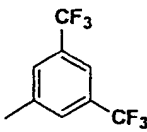
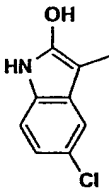
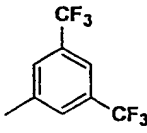
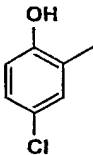
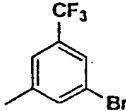
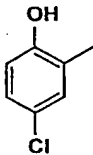
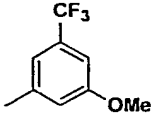
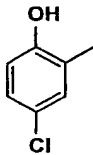
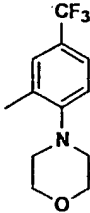
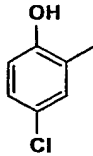
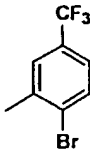
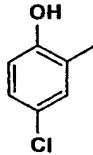
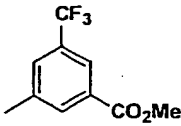
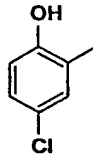
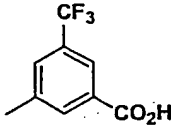


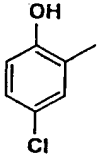
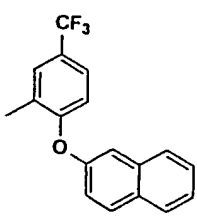
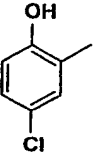
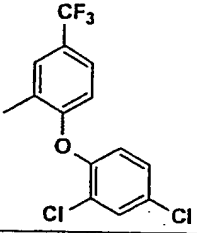
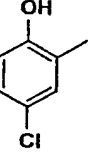
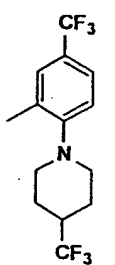
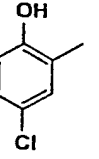
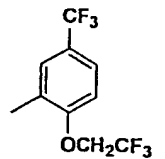
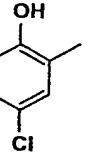
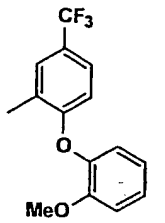
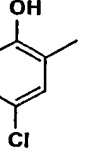
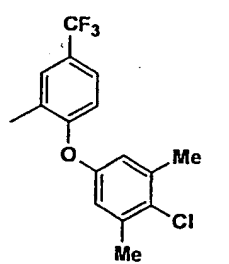
化合物番号		E
3 2 2		
3 2 3		
3 2 4		
3 2 5		
3 2 6		
3 2 7		

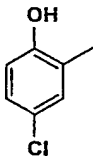
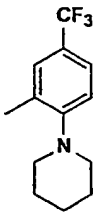
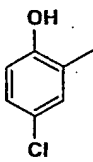
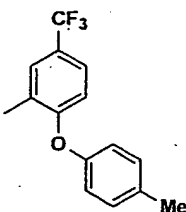
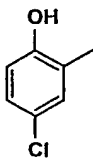
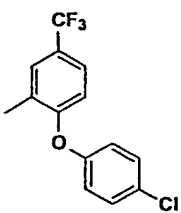
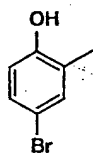
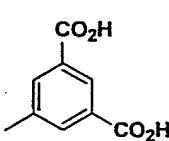
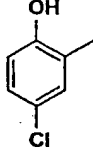
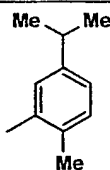
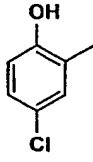
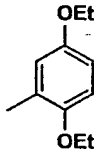
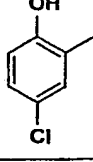
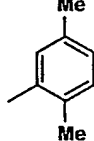
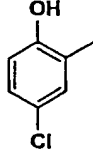
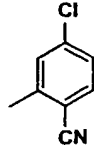


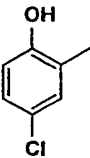
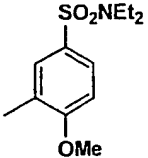
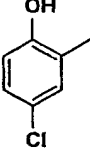
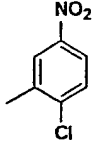
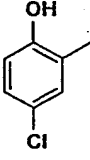
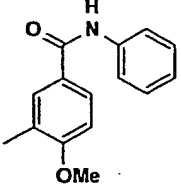
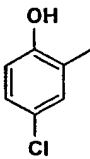
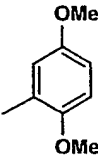
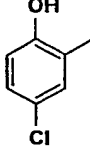
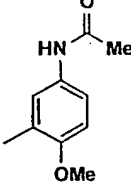
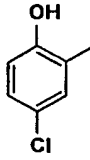
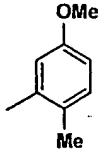
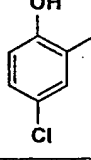
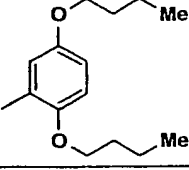
3 2 8		
3 2 9		
3 3 0		
3 3 1		
3 3 2		
3 3 3		
3 3 4		
3 3 5		

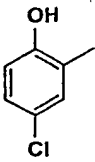
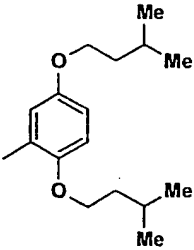
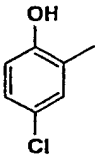
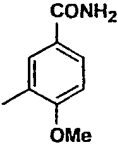
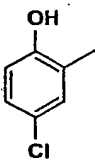
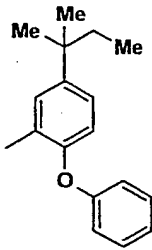
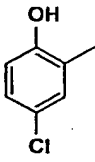
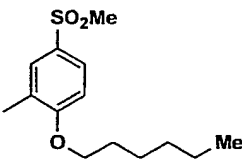
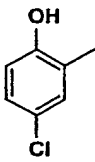
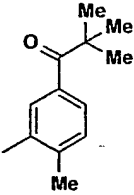
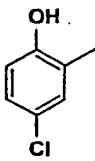
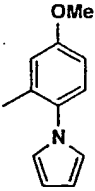
3 3 6		
3 3 7		
3 3 8		
3 3 9		
3 4 0		
3 4 1		
3 4 2		
3 4 3		

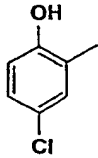
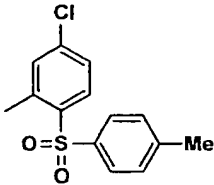
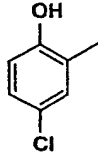
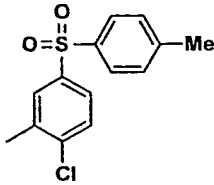
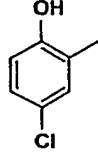
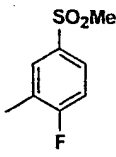
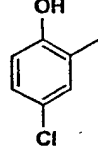
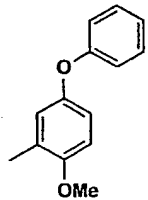
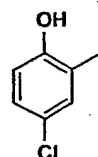
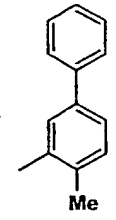
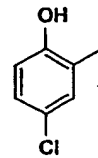
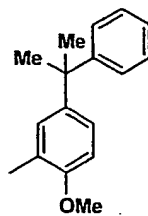
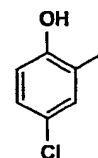
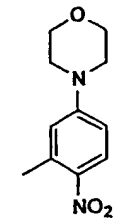
3 4 4		
3 4 5		
3 4 6		
3 4 7		
3 4 8		
3 4 9		
3 5 0		
3 5 1		

3 5 2		
3 5 3		
3 5 4		
3 5 5		
3 5 6		
3 5 7		

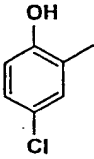
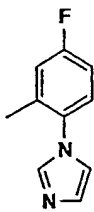
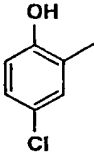
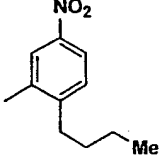
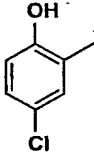
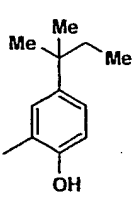
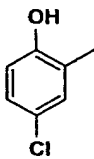
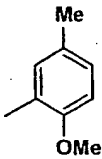
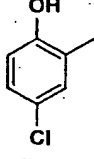
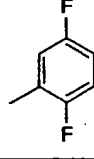
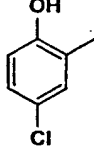
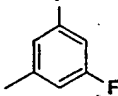
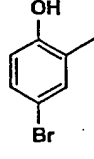
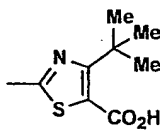
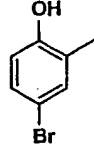
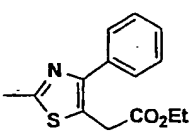
3 5 8		
3 5 9		
3 6 0		
3 6 1		
3 6 2		
3 6 3		
3 6 4		
3 6 5		

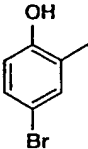
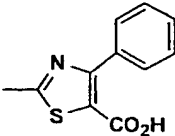
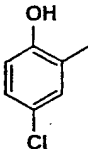
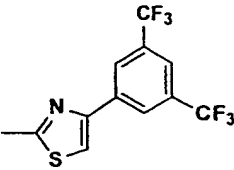
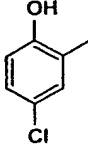

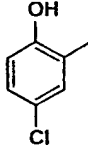
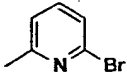
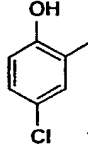

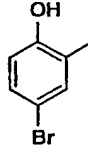
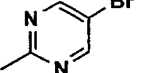
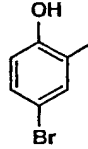

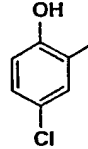
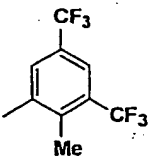
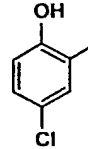
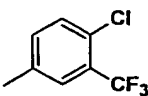
3 6 6		
3 6 7		
3 6 8		
3 6 9		
3 7 0		
3 7 1		
3 7 2		

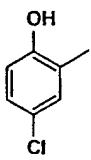
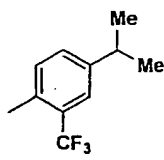
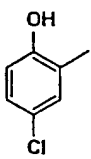
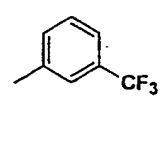
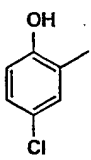
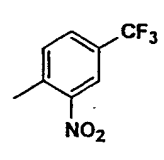
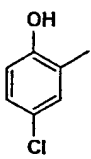
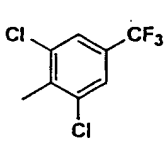
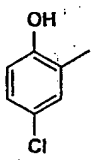
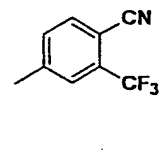
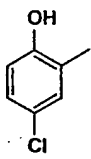
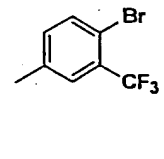
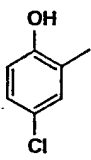
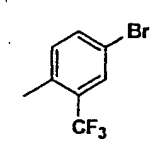
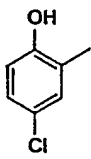
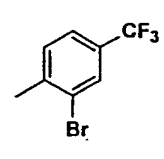
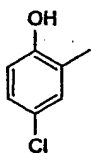
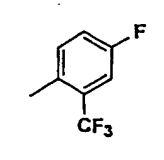
3 7 3		
3 7 4		
3 7 5		
3 7 6		
3 7 7		
3 7 8		

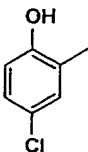
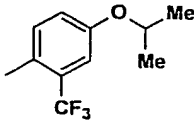
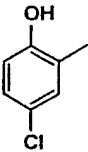
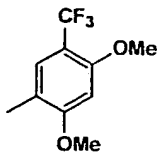
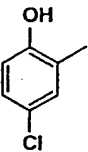
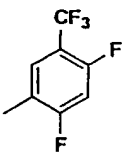
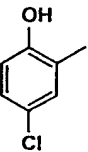
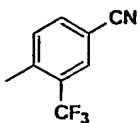
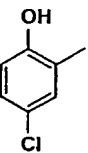
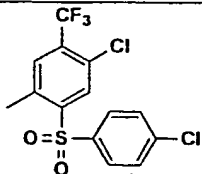
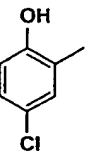

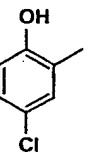
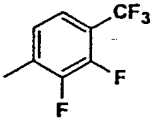
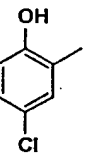
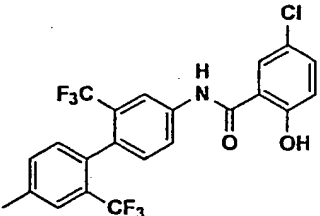
379		
380		
381		
382		
383		
384		
385		

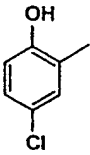
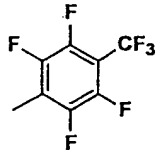
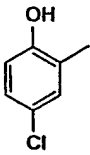
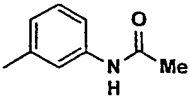
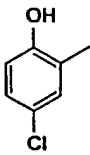
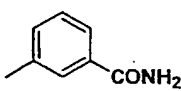
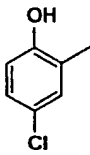
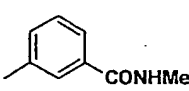
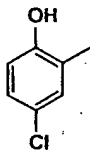
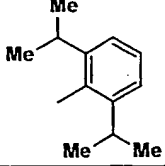
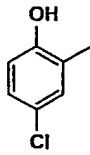
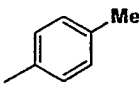
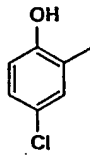
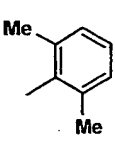
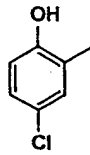
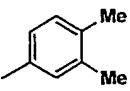
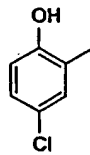
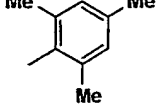


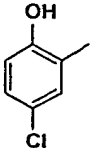
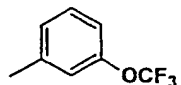
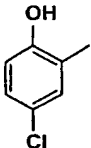
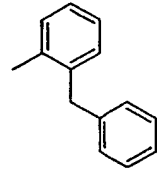
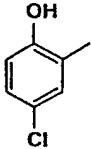
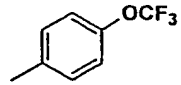
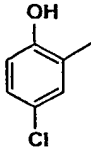
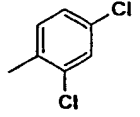
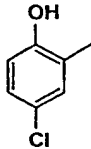
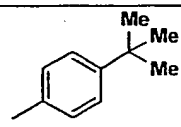
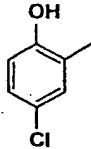
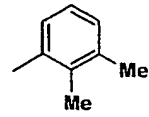
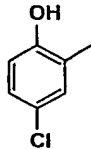
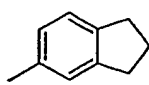
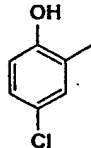
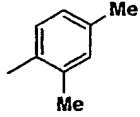
3 8 6		
3 8 7		
3 8 8		
3 8 9		
3 9 0		
3 9 1		
3 9 2		
3 9 3		

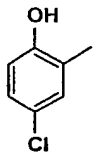
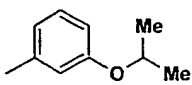
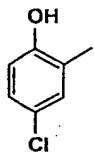
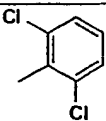
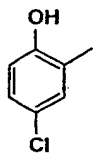
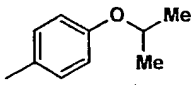
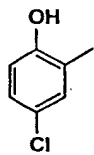
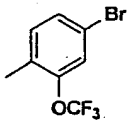
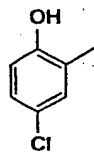
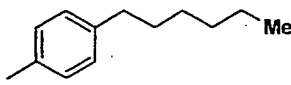
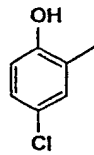
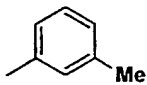
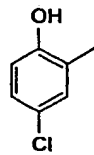
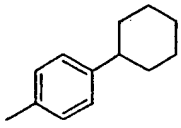
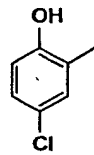
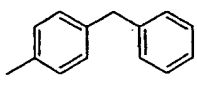
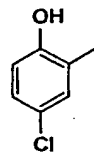
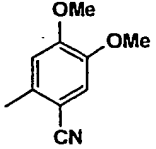
3 9 4		
3 9 5		
3 9 6		
3 9 7		
3 9 8		
3 9 9		
4 0 0		
4 0 1		
4 0 2		

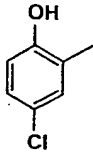
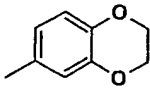
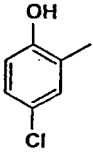
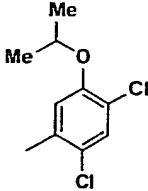
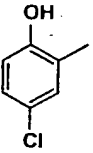
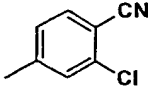
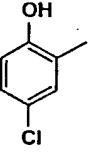
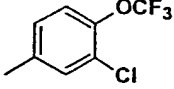
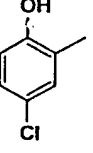
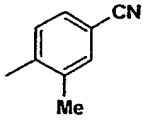
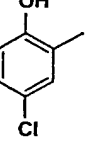
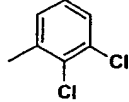
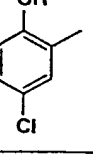
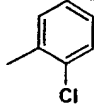
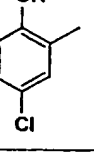
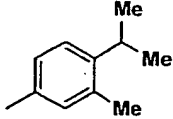
4 0 3		
4 0 4		
4 0 5		
4 0 6		
4 0 7		
4 0 8		
4 0 9		
4 1 0		
4 1 1		

4 1 2		
4 1 3		
4 1 4		
4 1 5		
4 1 6		
4 1 7		
4 1 8		
4 1 9		

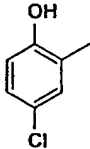
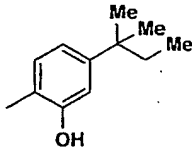
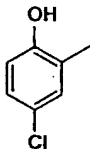
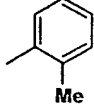
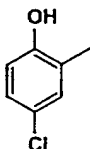
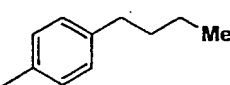
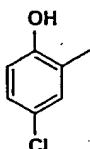
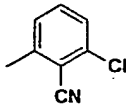
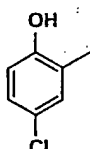
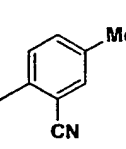
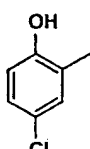
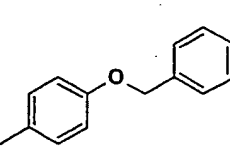
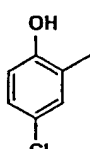
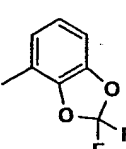
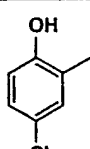
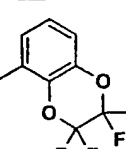
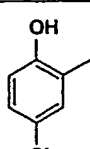
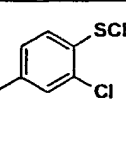
4 2 0		
4 2 1		
4 2 2		
4 2 3		
4 2 4		
4 2 5		
4 2 6		
4 2 7		
4 2 8		

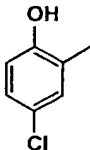
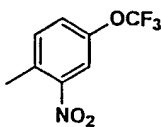
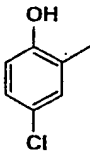
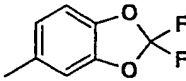
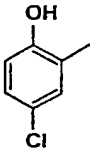
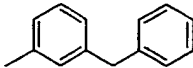
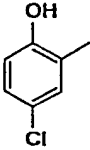
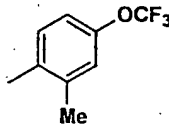
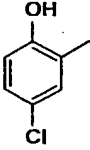
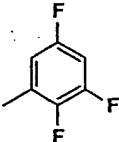
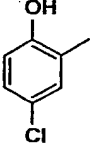
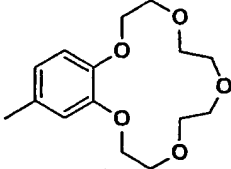
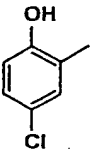
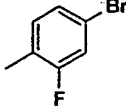
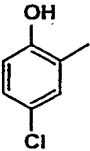
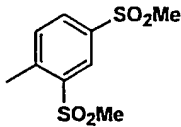
4 2 9		
4 3 0		
4 3 1		
4 3 2		
4 3 4		
4 3 4		
4 3 5		
4 3 6		

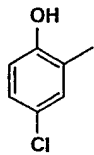
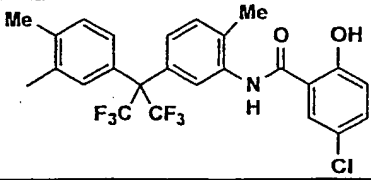
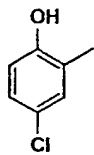
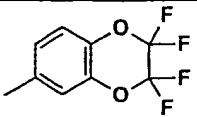
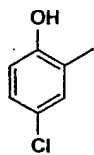
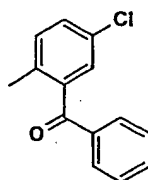
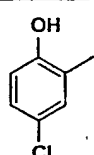
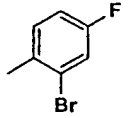
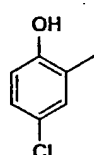
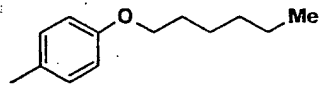
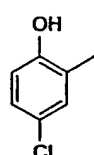
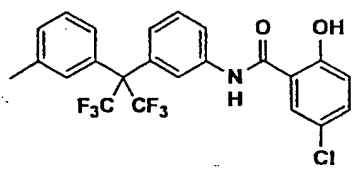
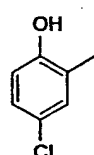
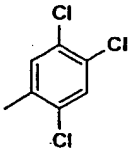
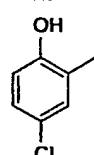
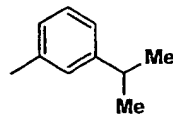
4 3 7		
4 3 8		
4 3 9		
4 4 0		
4 4 1		
4 4 2		
4 4 3		
4 4 4		
4 4 5		

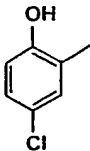
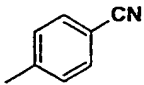
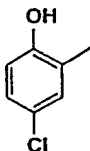
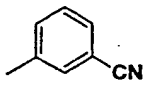
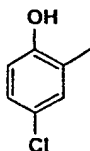
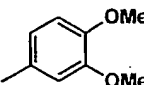
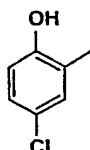
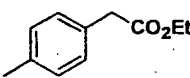
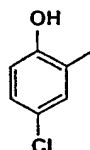
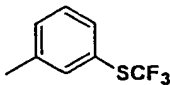
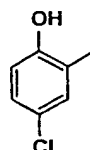
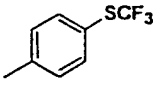
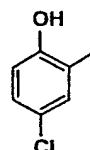
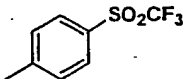
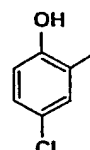
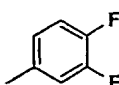
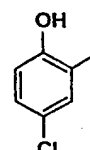
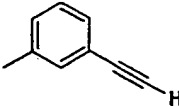
4 4 6		
4 4 7		
4 4 8		
4 4 9		
4 5 0		
4 5 1		
4 5 2		
4 5 3		

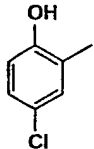
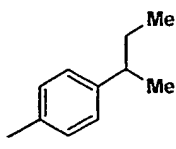
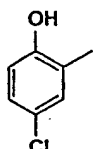
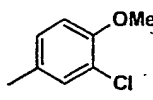
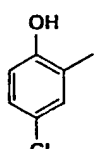
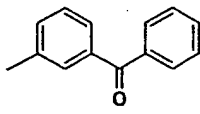
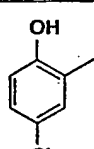
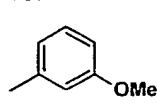
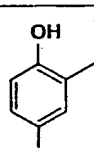
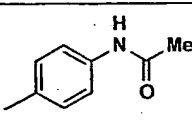
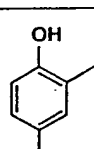
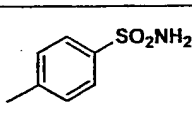
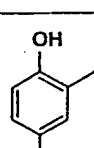
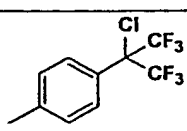
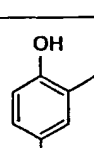
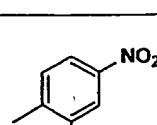
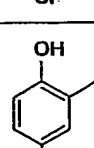
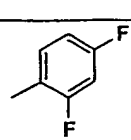


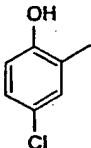
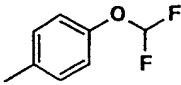
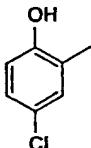
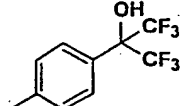
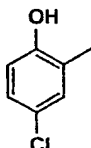
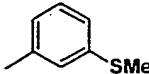
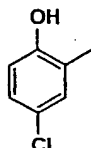
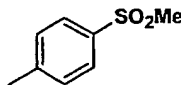
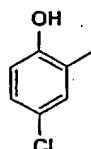
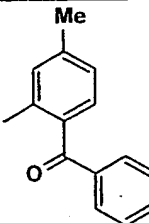
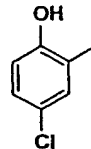
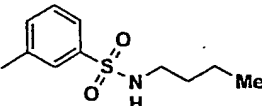
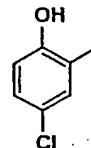
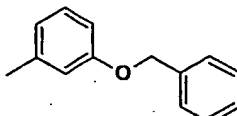
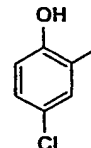
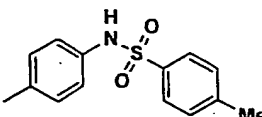
4 5 4		
4 5 5		
4 5 6		
4 5 7		
4 5 8		
4 5 9		
4 6 0		
4 6 1		
4 6 2		

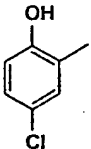
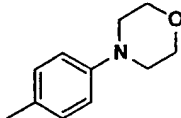
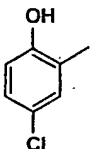
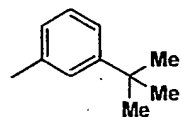
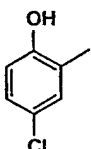
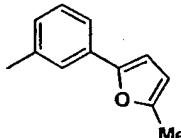
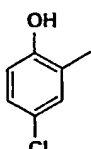
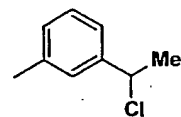
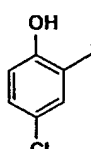
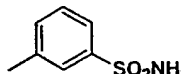
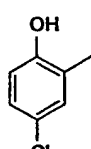
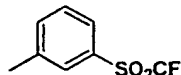
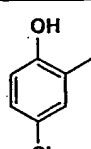
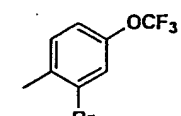
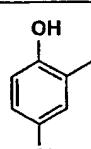
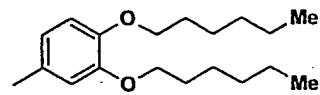
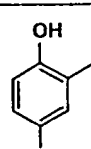
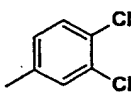
4 6 3		
4 6 4		
4 6 5		
4 6 6		
4 6 7		
4 6 8		
4 6 9		
4 7 0		

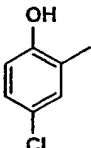
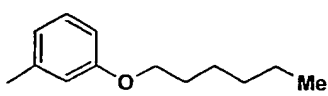
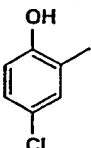
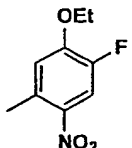
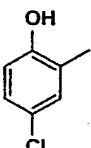
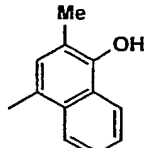
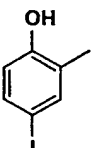
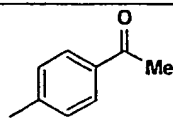
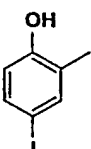
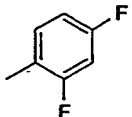
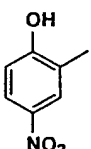
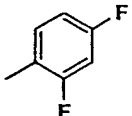
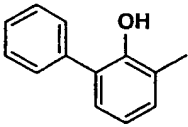
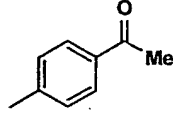
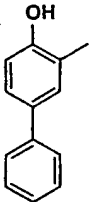
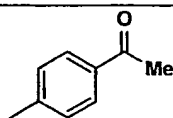
4 7 1		
4 7 2		
4 7 3		
4 7 4		
4 7 5		
4 7 6		
4 7 7		
4 7 8		

4 7 9		
4 8 0		
4 8 1		
4 8 2		
4 8 3		
4 8 4		
4 8 5		
4 8 6		
4 8 7		

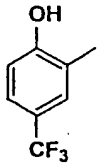
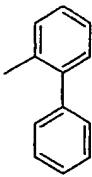
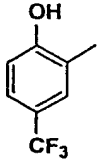
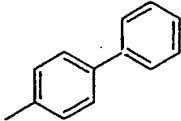
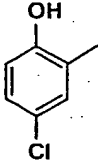
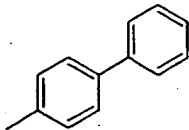
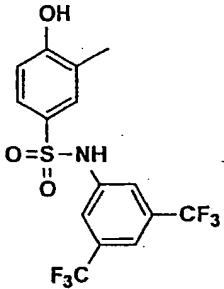
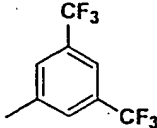
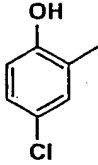
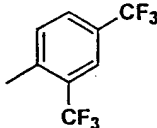
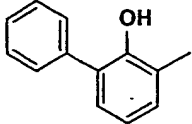
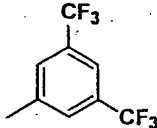
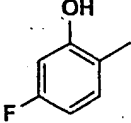
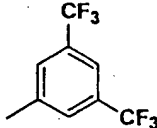
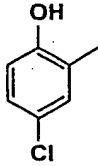
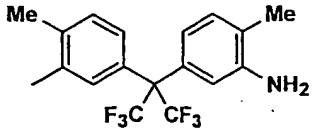
4 8 8		
4 8 9		
4 9 0		
4 9 1		
4 9 2		
4 9 3		
4 9 4		
4 9 5		
4 9 6		

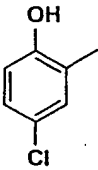
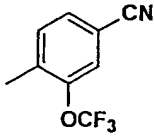
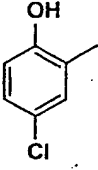
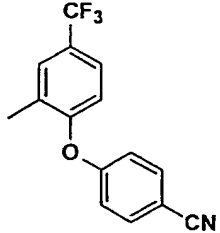
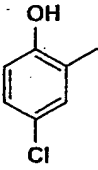
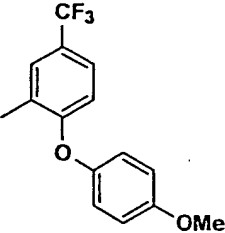
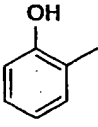
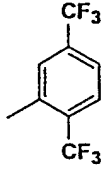
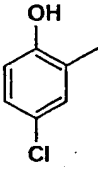
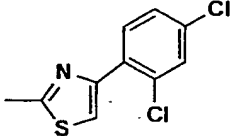
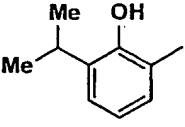
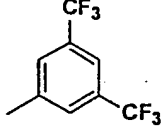
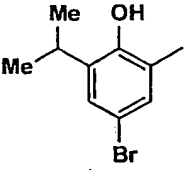
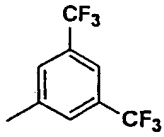
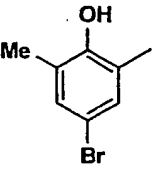
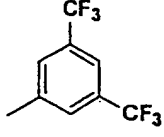
497		
498		
499		
500		
501		
502		
503		
504		

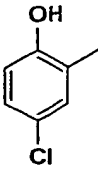
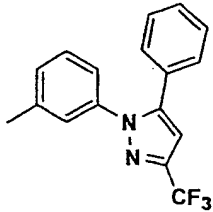
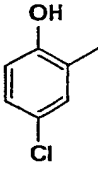
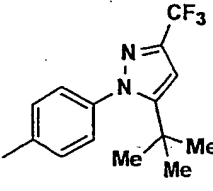
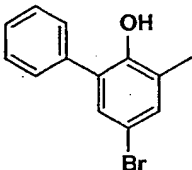
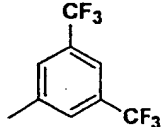
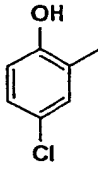
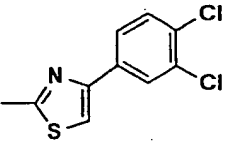
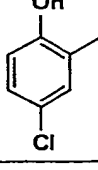
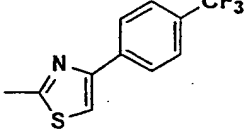
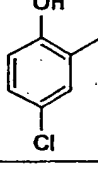
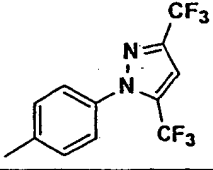
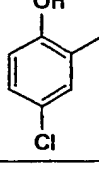
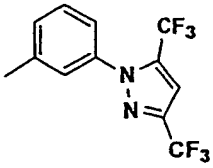
505		
506		
507		
508		
509		
510		
511		
512		
513		

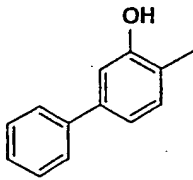
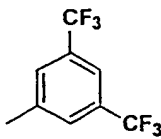
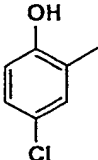
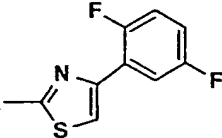
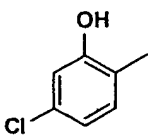
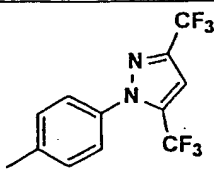
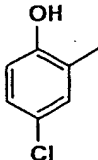
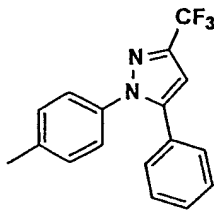
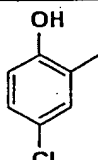
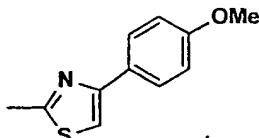
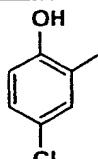
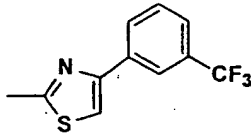
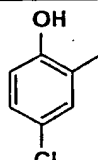
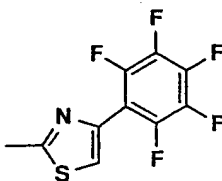
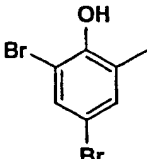
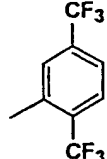
5 1 4		
5 1 5		
5 1 6		
5 1 7		
5 1 8		
5 1 9		
5 2 0		
5 2 1		

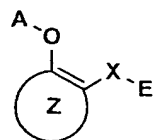


5 2 2		
5 2 3		
5 2 4		
5 2 5		
5 2 6		
5 2 7		
5 2 8		
5 2 9		

5 3 0		
5 3 1		
5 3 2		
5 3 3		
5 3 4		
5 3 5		
5 3 6		
5 3 7		

5 3 8		
5 3 9		
5 4 0		
5 4 1		
5 4 2		
5 4 3		
5 4 4		

5 4 5		
5 4 6		
5 4 7		
5 4 8		
5 4 9		
5 5 0		
5 5 1		
5 5 2		



化合物番号		X	E
5 5 3			
5 5 4			
5 5 5			

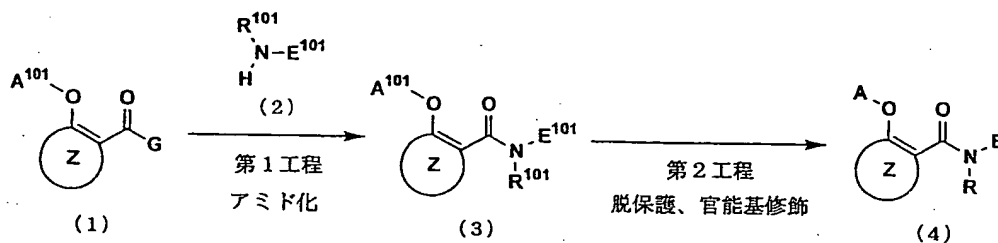
一般式 (I) で表される化合物の製造方法は特に限定されないが、例えば、「国際公開第 02/49632 号パンフレット」に記載された方法を参照することは有用である。

一般式 (I) で表される化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

#### <方法 1>

一般式 (I) において、X が  $-\text{CONH}-$  (窒素上の水素原子は置換されていてもよい) で表される化合物は、例えば、反応工程式 1 に示す方法によって製造することができる。

#### 反応工程式 1



(式中、A、環 Z 及び E は、一般式 (I) における定義と同意義であり、A<sup>101</sup> は水素原子又はヒドロキシ基の保護基 (好ましくは、メチル基等のアルキル基；ベンジル基等のアラルキル基；アセチル基；メトキシメチル基等のアルコキシアルキル基；トリメチルシリル基等の置換シリル基) を表し、R 及び R<sup>101</sup> は水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> のアルキル基等を表し、E<sup>101</sup> は、一般式 (I) の定義における E 又は E の前駆体を表し、G はヒドロキシ基、ハロゲン原子 (好ましくは、塩素原子)、炭化水素-オキシ基 (好ましくは、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール-オキシ基)、アシル-オキシ基、イミド-オキシ基等を表す)

#### (第 1 工程)

カルボン酸誘導体 (1) とアミン (2) とを脱水縮合させることにより、アミド (3) 製造することができる。この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中 0℃~180℃ の反応温度で行われる。

この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中  $0^{\circ}\text{C}$  ~  $180^{\circ}\text{C}$  の反応温度で行われる。

酸ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフリル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リンなどを挙げることができ、 $\text{A}^{101}$  が水素原子の場合には三塩化リンが、 $\text{A}^{101}$  がアセチル基等の場合にはオキシ塩化リンが好ましい。脱水縮合剤としては、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジドなどを挙げることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非プロトン性溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを挙げることができ、酸ハロゲン化剤の存在下に反応を行う場合には、特に、トルエン、モノクロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼンが好ましい。

また、例えば、「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)」, (米国), 1998年, 第41巻, 第16号, p. 2939-2945に記載の方法及びこれらに準じた方法により、予めカルボン酸から酸塩化物を製造、単離し、次いで $\text{E}^{101}$ を有するアミンと反応させることにより目的とするアミドを製造することもできる。

Gがヒドロキシ基である場合の好適な反応条件として、例えば、「アーキブ・デア・ファルマツィー (Archiv der Pharmazie)」, (ドイツ), 1998年, 第331巻, 第1号, p. 3-6. に記載された反応条件を用いることができる。

カルボン酸誘導体 (1) 及びアミン (2) の種類は特に限定されず、文献公知の製造方法を適宜参照しつつ新規に合成するか、あるいは市販の試薬を入手して上記反応に用いることができる。

## (第2工程)

アミド(3)が保護基を有する場合及び／又は官能基修飾に有利な置換基(例えば、アミノ基及びその保護体若しくは前駆体；カルボキシ基及びその保護体若しくは前駆体；ヒドロキシ基及びその保護体若しくは前駆体など)を有する場合、この工程で脱保護反応及び／又は官能基修飾反応を行うことにより最終目的物である化合物(4)を製造することができる。該反応は、種々の公知の方法を用いることができ、脱保護反応及び官能基修飾反応としては、例えば、セオドラ・W・グリーン(Theodora W. Green), ピーター・G・M・ブツツ(Peter G. M. Wuts)編「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシズ(Protective Groups in Organic Syntheses)」, (米国), 第3版, ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク(John Wiley & Sons, Inc.), 1999年4月；「ハンドブック・オブ・リエージェンツ・フォー・オーガニック・シンセシス(Handbook of Reagents for Organic Synthesis)」, (米国), 全4巻, ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク(John Wiley & Sons, Inc.), 1999年6月, 等に記載の方法を；官能基修飾反応としては、例えばリチャード・F・ヘック(Richard F. Heck)著「パラジウム・リエージェンツ・イン・オーガニック・シンセシス(Palladium Reagents in Organic Syntheses)」, (米国), アカデミック・プレス(Academic Press), 1985年；辻二郎(J. Tsuji)著「パラジウム・リエージェンツ・アンド・カタリスト：イノベーションズ・イン・オーガニック・シンセシス(Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis)」, (米国), ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インク(John Wiley & Sons, Inc.), 1999年, 等に記載の方法を用いることができる。

上記方法は、Xが他の連結基(例えば、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{CONHNHCO}-$ 、 $-\text{CONHNHCH}_2-$ 、 $-\text{COO}-$ 、 $-\text{CONHNH}-$ ；該連結基上の水素原子は置換されていてもよい)である場合においても、原料を適切に組み合わせることによって適用可能である。



一般式 (I) において、X が式： $-\text{CONHCH}_2-$ （該基上の水素原子は置換されていてもよい）である場合、アミン (2) のかわりに式： $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{E}^{101}$ （式中、 $\text{E}^{101}$  は上記定義と同義である）で表されるアミンを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

一般式 (I) において、X が式： $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ （該基上の水素原子は置換されていてもよい）である場合、アミン (2) のかわりに式： $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{E}^{101}$ （式中、 $-\text{E}^{101}$  は上記定義と同義である）で表されるアミンを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

一般式 (I) において、X が式： $-\text{SO}_2\text{NH}-$ である場合、カルボン酸誘導体 (1) のかわりに式： $\text{A}^{101}-\text{O}-$ （環 Z） $-\text{SO}_2\text{Cl}$ （式中、 $\text{A}^{101}$  及び環 Z は上記定義と同義である）で表されるスルホン酸クロリドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

一般式 (I) において、X が式： $-\text{NHCO}-$ である場合、式： $\text{A}^{101}-\text{O}-$ （環 Z） $-\text{NH}_2$ （式中、 $\text{A}^{101}$  及び環 Z は上記定義と同義である）で表されるアミンと、式： $\text{E}^{101}-\text{COOH}$ （式中、 $-\text{E}^{101}$  は上記定義と同義である）で表されるカルボン酸若しくは式： $\text{E}^{101}-\text{COCl}$ （式中、 $-\text{E}^{101}$  は上記定義と同義である）で表されるカルボン酸クロリドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

一般式 (I) において、X が式： $-\text{NHSO}_2-$ （該連結基は置換基を有していてもよい）である場合、式： $\text{HO}-$ （環 Z） $-\text{NH}_2$ （式中、環 Z は上記定義と同義である）で表されるアミンと式： $\text{E}^{101}-\text{SO}_2\text{Cl}$ （式中、 $\text{E}^{101}$  は上記定義と同義である）で表されるスルホン酸クロリドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

一般式 (I) において、X が式： $-\text{CONHNHCO}-$ である場合、式： $\text{HO}-$ （環 Z） $-\text{CONHNH}_2$ （式中、環 Z は上記定義と同義である）で表されるヒドラジドと式： $\text{E}^{101}-\text{COCl}$ （式中、 $-\text{E}^{101}$  は上記定義と同義である）で表されるカルボン酸クロリドを用いることにより、目的とする化合物を製造するこ

とができる。

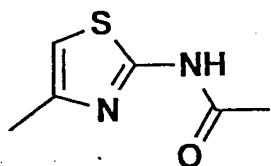
一般式 (I) において、X が式：—COO—である場合、アミン (2) のかわりに式：HO—E<sup>101</sup> (式中、E<sup>101</sup> は上記定義と同義である) で表されるフェノール誘導体を用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

一般式 (I) において、X が式：—CONHNH—である場合、アミン (2) のかわりに式：H<sub>2</sub>N—NH—E<sup>101</sup> (式中、E<sup>101</sup> は上記定義と同義である) で表されるヒドラジンを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

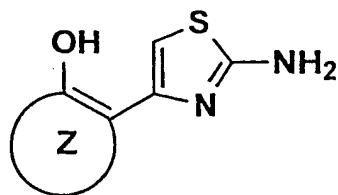
一般式 (I) において、X が式：—CONHCH<sub>2</sub>CONH— (該連結基は置換基を有していてもよい) である場合、アミン (2) のかわりに式：H<sub>2</sub>N—CH<sub>2</sub>CONH—E<sup>101</sup> (式中、E<sup>101</sup> は上記定義と同義である) で表されるアミンを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

ここで、式：H<sub>2</sub>N—CH<sub>2</sub>CONH—E<sup>101</sup> で表されるアミンは、例えば、アミン (2) と N-保護アミノ酸 (具体例：N-(tert-ブトキシカルボニル) クリシン) を上記方法 1 に記載された方法で縮合した後、脱保護反応を行うことにより製造することができる。

一般式 (I) において、X が下記式：



(該連結基は置換基を有していてもよい) である場合、下記式：

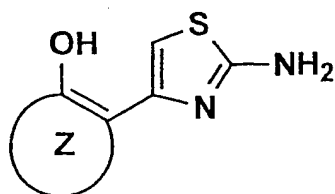


(式中、環 Z は上記定義と同義である)

で表されるアミン式と、式：E<sup>101</sup>—COOH (式中、E<sup>101</sup> は上記定義と同義である) で表されるカルボン酸若しくは式：E<sup>101</sup>—COCl (式中、E<sup>101</sup> は上記

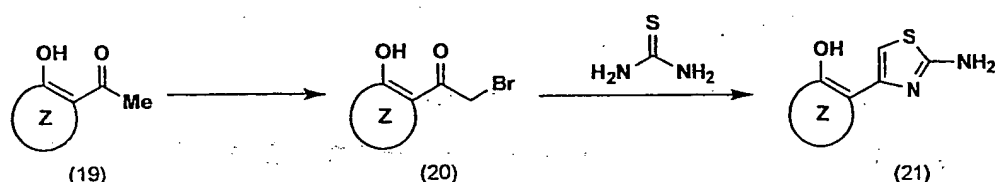
定義と同義である) で表されるカルボン酸クロリドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

ここで、下記式：



で表されるアミンは、例えば、反応工程式 1 - 2 に示す方法によって製造することができる。

反応工程式 1 - 2



(式中、環 Z は上記定義と同義である)

アセトフェノン (19) をブロモ化することにより、ブロモアセトフェノン (20) を製造することができる。

この反応は、ブロモ化剤の存在下、溶媒中、0℃ないし100℃の反応温度で行われる。

ブロモ化剤としては、例えば、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミドを好適に用いることができる。

反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒を用いることができる。

次いでブロモアセトフェノン (20) とチオウレアを反応することによりアミン (21) を製造することができる。

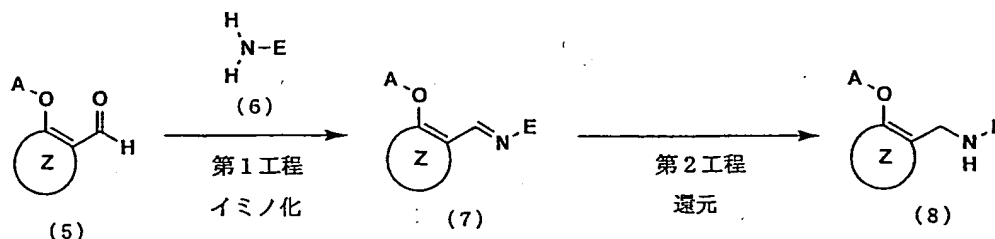
この反応は、溶媒中、0℃ないし120℃の反応温度で行われる。

反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればいかなるものでもよく、例えばエタノール等のアルコール系溶媒を用いることができる。

## &lt;方法 2&gt;

一般式 (I) において、X が  $-\text{CH}_2\text{NH}-$  で表される化合物は、例えば、反応工程式 2 に示す方法によって製造することができる。

## 反応工程式 2



(式中、A、環 Z 及び E は、一般式 (I) における定義と同意義である)

まず、アルデヒド (5) とアミン (6) とを脱水縮合させることにより、式 (7) のイミン誘導体を製造することができる。この反応は、脱水剤の存在下又は非存在下において、溶媒中で  $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$  の反応温度で行われる。脱水剤としては無水硫酸マグネシウム、モレキュラーシーブなどを挙げることができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。

上記方法は、X が他の連結基 (例えば、 $-\text{CONHN}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{NNHCO}-$ 、 $-\text{CHNNH}-$ ; 該連結基上の水素原子は置換されていてもよい) である場合においても、原料を適切に組み合わせることによって適用可能である。

一般式 (I) において、X が式:  $-\text{CONHN}=\text{CH}-$  である場合、式:  $\text{HO}-$  (環 Z)  $-\text{CONHNH}_2$  (式中、環 Z は上記定義と同意義である) で表されるヒドラジドと式:  $\text{E}-\text{CHO}$  (式中、E は上記定義と同意義である) で表されるアルデヒドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

一般式 (I) において、X が式:  $-\text{CH}=\text{NNHCO}-$  である場合、式:  $\text{HO}-$  (環 Z)  $-\text{CHO}$  (式中、環 Z は上記定義と同意義である) で表されるアルデヒドと式:  $\text{E}-\text{CONHNH}_2$  (式中、E は上記定義と同意義である) で表されるヒドラジドを用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

一般式 (I) において、X が式:  $-\text{CH}=\text{NNH}-$  である場合、式:  $\text{HO}-$  (環

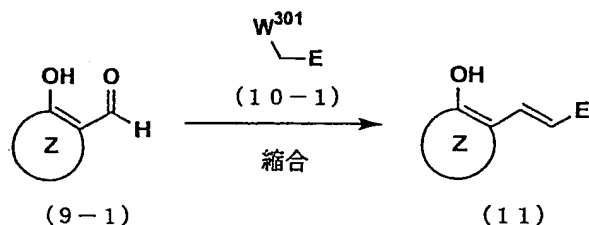
Z) -CHO (式中、環Zは上記定義と同義である) で表されるアルデヒドと式：  
E-NHNH<sub>2</sub> (式中、Eは上記定義と同義である) で表されるヒドラジンを  
用いることにより、目的とする化合物を製造することができる。

次いで、イミン誘導体(7)を還元することにより目的化合物である(8)を製  
造することができる。この反応は、還元剤の存在下に溶媒中で0℃～100℃の  
反応温度で行われる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リ  
チウムなどを挙げる事ができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、  
テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。  
またこの反応は、接触水素添加法によっても行われる。触媒としてはパラジウム  
炭素、白金炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラックなどを挙げる事がで  
きる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,  
4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。反応は0℃～20  
0℃の反応温度、水素圧は常圧又は加圧下で行われる。

### <方法3>

一般式(I)において、Xが-CH=CH- (該連結基上の水素原子は置換され  
ていてもよい) で表される化合物は、例えば、反応工程式3-1、又は反応工程  
式3-2に示す方法によって製造することができる。

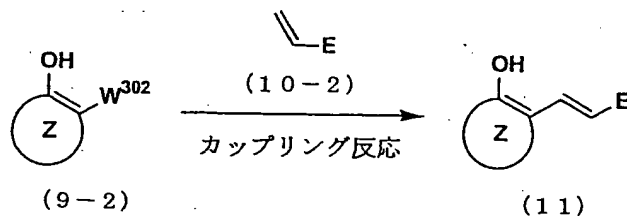
#### 反応工程式3-1



(式中、環Z及びEは、一般式(I)における定義と同義であり、W<sup>301</sup>は、  
O, O'-ジ-炭化水素-ホスホ基又はトリアリールホスホニウム基を表す)  
アルデヒド(9-1)とリン化合物(10-1)とを脱水縮合させることにより、  
目的化合物である(11)を製造することができる。この反応は、塩基存在下、  
溶媒中で0℃～溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、炭酸ナトリウム、

炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。

反応工程式 3-2



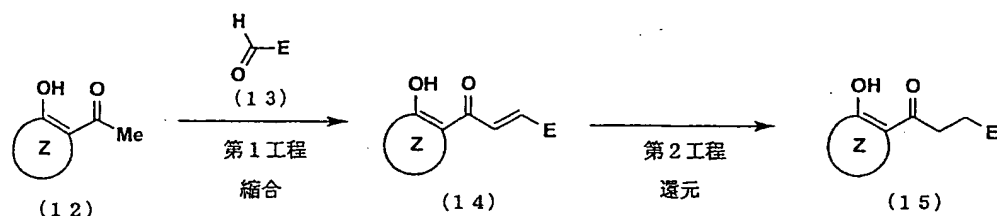
(式中、環 Z 及び E は、一般式 (I) における定義と同意義であり、W<sup>302</sup> は、ハロゲン原子 (好ましくはフッ素原子、臭素原子)、(トリフルオロメタンスルホニル) オキシ基などを表す)

ハロゲン化物 (9-2) とスチレン誘導体 (10-2) とを遷移金属錯体触媒の存在下、カップリング反応させることにより、目的化合物である (11) を製造することができる。この反応は、遷移金属錯体触媒の存在下、配位子及び/又は塩基の存在又は非存在下、溶媒中で 0℃～溶媒沸点の反応温度で行われる。遷移金属錯体触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム等のパラジウム系触媒が挙げられる。配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン等のホスフィン系配位子が挙げられる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、非反応性の溶媒が挙げられるが、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等が好ましい。

#### <方法 4>

一般式 (I) において、X が  $-\text{COCH}=\text{CH}-$  及び  $-\text{COCH}_2\text{CH}_2-$  (該連結基上の水素原子は置換されていてもよい) で表される化合物は、例えば、反応工程式 4 に示す方法によって製造することができる。

## 反応工程式 4



(式中、環Z及びEは、一般式(I)における定義と同意義である)

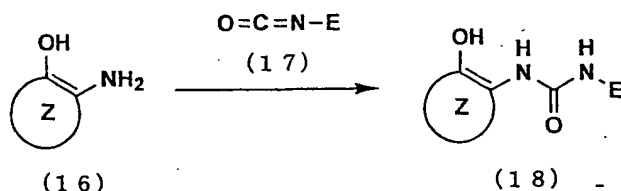
まず、ケトン(12)とアルデヒド(13)とを脱水縮合させることにより、目的化合物であるエノン(14)を製造することができる。この反応は、塩基の存在下、溶媒中で $0^{\circ}\text{C}$ ～溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。

次いで、エノン(14)を還元することにより目的化合物である(15)を製造することができる。この反応は、還元剤の存在下に溶媒中で $0^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどを挙げる事ができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。またこの反応は、接触水素添加法によっても行われる。触媒としてはパラジウム炭素、白金炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラックなどを挙げる事ができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。反応は $0^{\circ}\text{C}$ ～ $200^{\circ}\text{C}$ の反応温度、水素圧は常圧又は加圧下で行われる。

## &lt;方法5&gt;

一般式(I)において、Xが $-\text{NHCONH}-$ (該連結基上の水素原子は置換されていてもよい)で表される化合物は、例えば、反応工程式5に示す方法によって製造することができる。

## 反応工程式 5



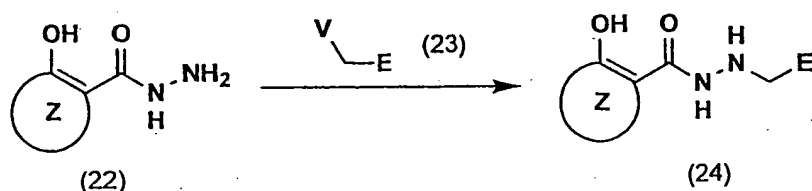
(式中、環Z及びEは、一般式(I)における定義と同意義である)

まず、アミン(16)とイソシアネート(17)とを反応させることにより、目的化合物であるウレア(18)を製造することができる。この反応は、塩基の存在又は非存在下、溶媒中で0℃～溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。

## &lt;方法6&gt;

一般式(I)において、Xが式： $-\text{CONHNHCH}_2-$ (該連結基は置換基を有していてもよい)で表される化合物は、例えば、反応工程式6に示す方法によって製造することができる。

## 反応工程式 6



(式中、環Z及びEは上記定義と同義であり、Vはハロゲン原子等の脱離基を表す)

ヒドラジド(22)とベンジル誘導体(23)を反応させることにより、目的とするヒドラジド(24)を製造することができる。

この反応は、塩基の存在又は非存在下、溶媒中、0℃ないし180℃の反応温度で行われる。

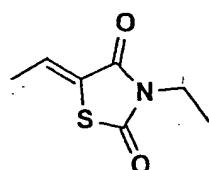


塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を好適に用いることができる。

反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒；テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；トルエン等の炭化水素系溶媒を用いることができる。

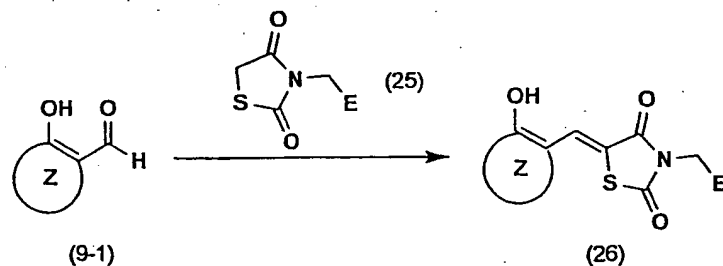
#### <方法 7>

一般式 (I) において、X が式：



で表される化合物は、例えば、反応工程式 7 に示す方法によって製造することができる。

#### 反応工程式 7



(式中、環 Z 及び E は上記定義と同義である)

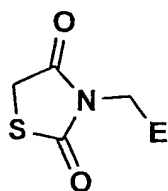
アルデヒド (9-1) と 3-ベンジルチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体 (25) を反応させることにより、目的とする 5-(ベンジリデン)-3-ベンジルチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体 (26) を製造することができる。

この反応は、触媒の存在下、溶媒中、0℃ないし 180℃の反応温度で行われる。

触媒としては、例えば、ピペリジン／酢酸の混合物を好適に用いることができる。

反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、トルエン等の炭化水素系溶媒を用いることができる。

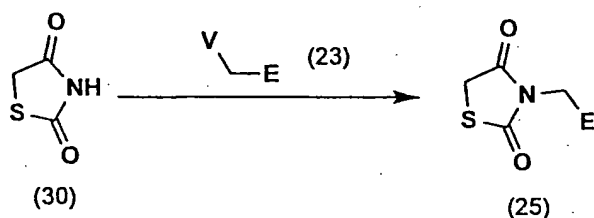
ここで、下記式：



(式中、Eは上記定義と同義である)

で表される3-ベンジルチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体は、例えば、反応工程式7-1に示す方法によって製造することができる。

反応工程式7-1



(式中、E及びVは上記定義と同義である)

チアゾリジン-2, 4-ジオン(30)とベンジル誘導体(23)を反応させることにより、目的とする3-ベンジルチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体(28)を製造することができる。

この反応は、塩基の存在下、溶媒中、0℃ないし180℃の反応温度で行われる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基；ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を好適に用いることができる。

反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、水；エタノール等のアルコール系溶媒；ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒；テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒を用いることができる。

以上のような方法で製造された一般式(I)で表される化合物は、当業者に周知の方法、例えば、抽出、沈殿、分画クロマトグラフィー、分別結晶化、懸濁洗浄、再結晶などにより、単離、精製することができる。また、本発明化合物の薬理的に許容される塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物も、それぞれ当業者に周

知の方法で製造することができる。

本明細書の実施例には、一般式（I）に包含される代表的化合物の製造方法が具体的に説明されている。従って、当業者は、上記の一般的な製造方法の説明及び実施例の具体的製造方法の説明を参照しつつ、適宜の反応原料、反応試薬、反応条件を選択し、必要に応じてこれらの方法に適宜の修飾ないし改変を加えることによって、一般式（I）に包含される化合物をいずれも製造可能である。

一般式（I）で示される化合物はインスリン抵抗性改善作用、高インスリン血症改善作用、及び高血糖改善作用を有しており、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として用いることができる。本明細書において、糖尿病の合併症とは高血糖及び／又は高インスリン血症に起因する疾患を含む概念であり、例えば、腎症、網膜症、白内障、神経症、壊疽などの典型的な糖尿病の合併症のほか、高血糖による昏睡、動脈硬化、高脂血症、肥満を含めて最も広義に解釈する必要がある。

本発明の医薬の有効成分としては、一般式（I）で表される化合物及び薬理学的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の1種又は2種以上を用いることができる。本発明の医薬としては上記の物質自体を用いてもよいが、好適には、本発明の医薬は有効成分である上記の物質と1又は2以上の薬学的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。上記医薬組成物において、製剤用添加物に対する有効成分の割合は、1重量%から90重量%程度である。

本発明の医薬は、例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、又は液剤などの経口投与用の医薬組成物として投与してもよいし、静脈内投与、筋肉内投与、若しくは皮下投与用の注射剤、点滴剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤などの非経口投与用の医薬組成物として投与することもできる。粉末の形態の医薬組成物として調製された製剤を用時に溶解して注射剤又は点滴剤として使用してもよい。医薬用組成物の製造には、固体又は液体の製剤用添加物を用いることができる。

製剤用添加物は有機又は無機のいずれであってもよい。すなわち、経口用固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの形態の製剤を調製することができる。用いられる賦形剤としては、例えば、乳糖、蔗糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、デンプン、タルク、ソルビット、結晶セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素などを挙げることができる。結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどを挙げることができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化直物油などを挙げることができる。着色剤としては、通常医薬品に添加することが許可されているものであればいずれも使用することができる。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末などを使用することができる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングを付することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤等を添加することができる。

経口投与のための液体製剤、例えば、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油を用いることができる。この製剤には、不活性な希釈剤以外に、補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤を配合することができる。液体製剤を調製した後、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に充填してもよい。非経口投与用の製剤、例えば注射剤又は坐剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤としては、例えば、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンを挙げることができる。坐剤の製造に用いられる基剤としては、例えば、カカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、

ウィテップゾールを挙げることができる。製剤の調製方法は特に限定されず、当業界で汎用されている方法はいずれも利用可能である。

注射剤の形態にする場合には、担体として、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸及び水酸化ナトリウム等の希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及びリン酸ナトリウム等のpH調整剤及び緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸及びチオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するために十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトール又はグリセリンを製剤中に配合してもよく、通常の溶解補助剤、無痛化剤又は局所麻酔剤等を使用することもできる。

軟膏剤、例えば、ペースト、クリーム及びゲルの形態にする場合には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤及び保存剤等を必要に応じて配合することができ、常法により成分を混合して製剤化することができる。基剤としては、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン及びベントナイト等を使用することができる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等を使用することができる。貼付剤の形態にする場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲル又はペースト等を常法により塗布することができる。支持体としては、綿、スフ及び化学繊維からなる織布又は不織布；軟質塩化ビニル、ポリエチレン及びポリウレタン等のフィルム又は発泡体シートを好適に使用できる。

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、経口投与の場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として通常0.01～5,000mgである。この投与量を患者の年齢、病態、症状に応じて適宜増減することが好ましい。前記一日量は一日に一回、又は適当な間隔をおいて一日に2～3回に分けて投与してもよいし、数日おきに間歇投与してもよい。注射剤として用いる場合には、成人一日あたり有効成分である上記物質の重量として0.001～100mg程度

である。

### 実施例

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。実施例中、化合物番号は上記の表において示した化合物の番号と対応させてある。また、本実施例中には、市販の試薬を購入しそのまま試験に供した化合物が含まれる。そのような化合物については、試薬の販売元及びカタログに記載されているコード番号を示す。

#### 例1：化合物番号1の化合物の製造

アルゴン雰囲気下、5-ブロモサリチル酸 (217 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル) ベンジルアミン (243 mg, 1 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (12 mg, 0.1 mmol)、テトラヒドロフラン (10 ml) の混合物に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (以下、WSC・HClと略す; 192 mg, 1 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製して標題化合物の白色固体 (244.8 mg, 55.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.69 (2H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.06 (3H, s), 9.41 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 12.13 (1H, s).

#### 例2：化合物番号2の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-N-(2-フェネチル) ベンズアミド

O-アセチルサリチル酸クロリド (0.20 g, 1.00 mmol) をベンゼン (8 mL) に溶かし、フェネチルアミン (0.12 g, 1.00 mmol)、ピリ

ジン (0.3 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1) で精製して標題化合物の白色結晶 (155.5 mg, 54.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.09 (3H, s), 2.92 (2H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.71 (2H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 6.32 (1H, br s), 7.07 (1H, dd,  $J=8.4, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.23–7.35 (6H, m), 7.44 (1H, ddd,  $J=8.0, 7.6, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$ ).

以下の実施例において例2(1)の製造法が引用されている場合、塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

(2) 2-ヒドロキシ-N-(2-フェネチル) ベンズアミド

2-アセトキシ-N-(2-フェネチル) ベンズアミド (155.5 mg) にメタノール (5 mL)、2規定水酸化ナトリウム (0.1 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を結晶化 (ジクロロメタン/ヘキサン) して標題化合物の白色固体 (106.9 mg, 80.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.86 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.52 (1H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.84–6.88 (2H, m), 7.18–7.31 (5H, m), 7.37 (1H, ddd,  $J=8.4, 7.2, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=8.4, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.84 (1H, s), 12.51 (1H, s).

以下の実施例において例2(2)の方法が引用されている場合、塩基としては、

水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

(3) 5-ブromo-2-ヒドロキシ-N-(2-フェネチル)ベンズアミド (化合物番号2)

2-ヒドロキシ-N-(2-フェネチル)ベンズアミド (79.6 mg, 0.33 mmol) に四塩化炭素 (5 mL)、鉄粉 (0.03 g)、臭素 (25  $\mu$ l, 0.48 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を亜硫酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1) で精製して標題化合物の白色粉末 (62 mg, 58.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.85 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.52 (1H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.18-7.31 (5H, m), 7.52 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, s), 12.51 (1H, s).

例3: 化合物番号3の化合物の製造

5-ブromoサリチル酸 (109 mg, 0.5 mmol)、2-アミノ-5-(モルホリノ)カルボニルインダン (141 mg, 0.5 mmol)、トリエチルアミン (70  $\mu$ L, 0.5 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、WSC $\cdot$ HCl (96 mg, 0.5 mmol) を添加し、40 $^{\circ}\text{C}$ で1.5時間加熱攪拌した。冷却後、酢酸エチルで希釈し、2規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=19:1) で精製し、標題化合物の白色結晶 (26 mg, 11.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.66 (1H, dd,  $J=16.2, 7.2$



Hz), 2.82 (1H, dd,  $J=16.2, 7.2$  Hz), 3.16–3.25 (2H, m), 3.43–3.86 (8H, m), 4.79–4.92 (1H, m), 6.88 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.14–7.15 (3H, m), 7.46 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

[2-アミノ-5-(モルホリノ)カルボニルインダン:「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ビュレティン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)」, 2000年, 第48巻, p. 131 参照]

例4: 化合物番号4の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Apin Chemicals 社

カタログコード番号: N 0100D

例5: 化合物番号5の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Specs 社

カタログコード番号: AI-233/31581024

例6: 化合物番号6の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Maybridge 社

カタログコード番号: RJC 00106

例7: 化合物番号7の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Maybridge 社

カタログコード番号: BTB 13230

例8: 化合物番号8の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Maybridge 社

カタログコード番号：BTB 114482

例9：化合物番号9の化合物の製造

5-クロロサリチルアルデヒド (313 mg, 2 mmol)、4-クロロベンジルトリフェニルフォスフォニウムクロリド (847 mg, 2 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.382 g, 10 mmol) を水 (10 mL) に溶かして加え、5時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製して標題化合物の灰白色固体 (44.6 mg, 8.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.04 (1H, s), 6.74 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.4$ ,  $2.4\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=16.5\text{ Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

例10：化合物番号10の化合物の製造

(1) 5-ブromo-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

5-ブromo-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (857 mg, 3 mmol) をジクロルメタン (6 mL) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に3, 5-ジクロロアニリン (510 mg, 3.15 mmol)、ピリジン (261 mg, 3.3 mmol) のジクロルメタン (2 mL) を滴下、次いで室温で6時間攪拌した。反応混合物をジクロルメタンで希釈し2規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をn-ヘキサン-酢酸エチル晶析して、標題化合物の白色結晶 (900 mg, 73.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.03 (3H, s), 6.92 (1H, d,

$J=9.0\text{ Hz}$ ),  $7.01$  ( $2\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J=1.8\text{ Hz}$ ),  $7.07-7.08$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{m}$ ),  $7.24$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{br s}$ ),  $7.63$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{dd}$ ,  $J=8.7$ ,  $2.4\text{ Hz}$ ),  $7.99$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(2) 5-ブロモ-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (化合物番号10)

5-ブロモ-N-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミドの白色結晶 ( $206\text{ mg}$ ,  $0.5\text{ mmol}$ )、沃化リチウム ( $134\text{ mg}$ ,  $1\text{ mmol}$ )、2, 4, 6-コリジン ( $5\text{ mL}$ ) の混合物をアルゴン雰囲気下に30分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、2規定塩酸にあけて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルで晶析して標題化合物の白色結晶 ( $90\text{ mg}$ ,  $45.3\%$ ) を得た。

$\text{mp } 158-159^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$   $6.92$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J=8.7\text{ Hz}$ ),  $7.11$  ( $2\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J=2.1\text{ Hz}$ ),  $7.21-7.22$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{m}$ ),  $7.62$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{dd}$ ,  $J=8.7$ ,  $2.7\text{ Hz}$ ),  $7.80$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{d}$ ,  $J=2.4\text{ Hz}$ ),  $10.70$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{br}$ ),  $11.37$  ( $1\text{H}$ ,  $\text{br}$ ).

例11: 化合物番号11の化合物の製造

2-アミノフェノール ( $120\text{ mg}$ ,  $1.1\text{ mmol}$ ) をジクロロメタン ( $5\text{ mL}$ ) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド ( $300\text{ mg}$ ,  $1.1\text{ mmol}$ ) のジクロロメタン ( $3\text{ mL}$ ) 溶液、ピリジン ( $0.5\text{ mL}$ ) を滴下し、次いで室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール ( $5\text{ mL}$ ) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム ( $0.1\text{ mL}$ ,  $0.2\text{ mmol}$ ) を滴下し、次いで室温で30分攪拌した。反応混合物を2規定塩酸

にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、標題化合物の淡桃色結晶（288mg, 7.3.6%）を得た。

mp 183°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.83 (1H, td,  $J=8.0, 1.2$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=8.0, 1.2$  Hz), 7.08 (1H, td,  $J=8.0, 1.6$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.35 (2H, s), 9.61 (1H, s), 10.15 (1H, s).

#### 例12：化合物番号12の化合物の製造

2-アミノ-4-クロロフェノール（316mg, 2.2mmol）、トリエチルアミン（243mg, 2.4mmol）をジクロルメタン（8mL）に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に3, 5-ジクロロベンゾイルクロリド（419mg, 2mmol）のジクロルメタン（2mL）溶液を滴下し、次いで室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、淡褐色固体を得た。これを*n*-ヘキサン-酢酸エチルで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の白色結晶（205mg, 32.4%）を得た。

mp 251–252°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.93 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.11 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.67 (2H, d,  $J=2.7$  Hz), 7.86–7.87 (1H, m), 7.97 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 9.85 (1H, s), 10.03 (1H, s).

#### 例13：化合物番号13の化合物の製造

2-アミノ-4-クロロフェノール（287mg, 2mmol）、3, 5-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド（540mg, 2.2mmol）をジクロルメタ

ン(4 mL)に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下にピリジン(1 mL)を滴下し、次いで室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:1)で精製し、赤褐色固体を得た。これをn-ヘキサン-酢酸エチル晶析して標題化合物の微褐色結晶(44.5 mg, 63.1%)を得た。

mp 190-191°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.68 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.70 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.95-7.96 (1H, m), 10.00 (1H, s), 10.06 (1H, s).

例14: 化合物番号14の化合物の製造

(1) 4-ブromo-2-[(3,5-ジクロロフェニルイミノ)メチル]フェノール

5-ブromoサリチルアルデヒド(1.01 g, 5 mmol), 3,5-ジクロロアニリン(810 mg, 5 mmol)、エタノール(25 mL)の混合物をアルゴン雰囲気下に1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、析出した結晶を濾取して、標題化合物の橙色結晶(1.52 g, 88.2%)を得た。

mp 161-163°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.94 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.16 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.30-7.31 (1H, m), 7.47-7.53 (2H, m), 8.51 (1H, s).

(2) N-[(5-ブromo-2-ヒドロキシフェニル)メチル]-3,5-ジクロロアニリン(化合物番号14)

4-ブromo-2-[(3,5-ジクロロフェニルイミノ)メチル]フェノール(1.04 g, 3 mmol)をテトラヒドロフラン(12 mL)及びエタノール(6 mL)

L) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に水素化ホウ素ナトリウム (113 mg, 3 mmol) を添加し、次いで室温で12時間攪拌した。反応混合物にアセトン (10 mL) を添加し、減圧下に濃縮して得られた残渣に水を加えてジクロルメタンで抽出した。ジクロルメタン層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1) で精製し、淡黄色粘稠性物質を得た。これをn-ヘキサンで結晶化して標題化合物の白色結晶 (971 mg, 93.3%) を得た。

mp 125–126°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.31 (2H, s), 6.64 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 6.74–6.77 (1H, m), 6.84–6.85 (1H, m), 7.30–7.34 (2H, m).

例15：化合物番号15の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元：Sigma-Aldrich社

カタログコード番号：S3203-5

例16：化合物番号16の化合物の製造

5-クロロサリチル酸 (173 mg, 1 mmol)、3,5-ビス (トリフルオロメチル) -N-メチルアニリン (243 mg, 1 mmol)、三塩化リン (44  $\mu\text{l}$ , 0.5 mmol)、モノクロロベンゼン (5 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下に3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、n-ヘキサン (50 mL) を添加し、析出した粗結晶を濾取して酢酸エチル (50 mL) に溶解した。酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製し、標題化合物の白色結晶 (75 mg, 18.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.57 (3H, s), 6.59 (1H, d,  $J$

=2.4 Hz), 6.94 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J=9.0, 2.7 Hz), 7.58 (2H, s), 7.80 (1H, s), 10.00 (1H, br s).

以下の実施例において例16の方法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、三塩化リンを用いた。また、反応溶媒としては、モノクロロベンゼン、トルエン等の溶媒を用いた。

例17：化合物番号17の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び7-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：42.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.08 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.95 (2H, t, J=6.6 Hz), 6.91-6.94 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.32-7.35 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 10.06 (1H, s).

例18：化合物番号18の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：51.2%

mp 246-248°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.26 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.31-7.37 (2H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 7.85-7.90 (4H, m), 10.23 (1H, s), 10.74 (1H, s).

例19：化合物番号19の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3,5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.3%

mp 254-255°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.34-7.39 (3H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.76-7.79 (1H, m), 7.89 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, m), 8.39 (1H, s), 10.75 (1H, s), 11.01 (1H, s).

例20：化合物番号20の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元：Sigma-Aldrich社

カタログコード番号：S01361-8

例21：化合物番号21の化合物の製造

原料として、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.51 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, td,  $J=7.8, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, td,  $J=7.8, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.51 (2H, s), 10.92 (1H, s), 13.36 (1H, s).

例22：化合物番号22の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元：Sigma-Aldrich社

カタログコード番号：S58026-0

例23：化合物番号23の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元：Sigma-Aldrich社



カタログコード番号：S 6 3 2 6 3-5

例 2 4：化合物番号 2 4 の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸 (174 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (275 mg, 1.2 mmol)、ピリジン (316 mg, 4 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) 及びジクロロメタン (10 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (0.112 mL, 1.2 mmol) を添加し、次いで室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) 及び 0.2 規定塩酸 (100 mL) にあけ、30 分間攪拌したあとにセライトろ過紙、濾液の水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1→1:1) で精製し、淡黄色固体を得た。これをエタノールで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の白色結晶 (183 mg, 47.6%) を得た。

融点：>270°C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.83 (1H, s), 8.15 (1H, d,  $J=3.3\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.40 (2H, s), 12.43 (1H, s).

以下の実施例において例 2 4 の製造法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リンを用いた。塩基としては、ピリジンを用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

例 2 5：化合物番号 2 5 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 2 4 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：42.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.52 (1H, dd,  $J=8.4, 2.$

1 Hz), 7.81 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.16 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.96 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 12.76 (1H, s), 13.23 (1H, s).

例26：化合物番号26の化合物の製造

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び3,5-ビス[(1,1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.29 (18H, s), 7.18 (1H, t,  $J=1.8$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J=1.8$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 11.92 (1H, s), 13.10 (1H, s).

例27：化合物番号27の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様にして、標題化合物を得た。

収率：45.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.40 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J=8.4, 4.2$  Hz), 7.68 (1H, s), 8.16 (1H, dd,  $J=4.2, 1.2$  Hz), 8.25 (2H, s), 10.24 (1H, s), 11.42 (1H, s).

例28：化合物番号28の化合物の製造

アルゴン雰囲気下、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート(255mg, 1.0mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、6-クロロ-オキシインドール(184mg, 1.1mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液、トリエチルアミン(0.3mL)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた

残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製して標題化合物の桃色固体（172.2mg, 40.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.97 (2H, s), 7.29 (1H, d,  $J=8.1$ , 2.1Hz), 7.41 (1H, d,  $J=8.1$ Hz), 7.88 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J=2.1$ Hz), 8.38 (2H, s), 10.93 (1H, s).

例29：化合物番号29の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシキノキサリン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス（トリフルオロメチル）アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：2.7%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.40-7.45 (2H, m), 7.69 (1H, td,  $J=8.4$ , 1.5Hz), 7.90-7.93 (2H, m), 8.41 (2H, s), 11.64 (1H, s), 13.02 (1H, s).

例30：化合物番号30の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元：Sigma-Aldrich社

カタログコード番号：S83846-2

例31：化合物番号31の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元：Maybridge社

カタログコード番号：RDR 01818

例32：化合物番号32の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び1-ナフチルアミンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.09 (1H, d,  $J=8.7$ Hz), 7.

5.1-7.61 (4H, m), 7.85 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.99-8.05 (2H, m), 8.13 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 10.88 (1H, s), 12.31 (1H, s).

#### 例33：化合物番号33の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メトキシ-2-ナフチルアミンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：84.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.99 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.39-7.45 (1H, m), 7.48-7.54 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.00 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 10.54 (1H, s), 11.88 (1H, s).

#### 例34：化合物番号34の化合物の製造

##### (1) 2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸

5-クロロサリチル酸 (13.35 g, 77 mmol)、無水酢酸 (20 mL) の混合物に濃硫酸 (0.08 mL) をゆっくり滴下した。反応混合物が固化した後、氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を $n$ -ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色結晶 (15.44 g, 93.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.25 (3H, s), 7.27 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 13.47 (1H, s).

##### (2) 2-アセトキシ-5-クロロ-N-(1-メトキシナフタレン-3-イル)ベンズアミド (化合物番号34)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び4-メトキシ-2-ナフチルアミンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：39.9% 赤色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.23 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.23 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, dt,  $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dt,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 10.58 (1H, s).

例35：化合物番号35の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸 エチルエステルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：49.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.74 (4H, br), 2.63 (2H, br), 2.75 (2H, br), 4.30 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 12.23 (1H, s), 13.07 (1H, s).

例36：化合物番号36の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-アミノ-5-フェニルピラゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：9.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, s), 7.35 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.46 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.74-7.76 (2H, m), 8.19 (1H, s), 10.86 (1H, s), 12.09 (1H, s), 13.00 (1H, br s).

## 例 37 : 化合物番号 37 の化合物の製造

## (1) 2-アミノ-4, 5-ジエチルオキサゾール

プロピオン (1.03 g, 8.87 mmol) をエタノール (15 mL) に溶かし、シアナミド (0.75 g, 17.7 mmol) ナトリウムエトキシド (1.21 g, 17.7 mmol) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) で精製して標題化合物の黄色アモルファス (369.2 mg, 29.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.04 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.06 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.20 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.43 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.15 (2H, s).

## (2) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール-2-イル) ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸、及び 2-アミノ-4, 5-ジエチルオキサゾールを用いて例 24 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 22.0%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) :  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.23 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.38 (3H, s), 2.48 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.57 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, s), 11.40 (1H, br).

[2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸 : 「ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー (European Journal of Medicinal Chemistry)」, 1996 年, 第 31 巻, p. 861-874 を参照し、原料として、5-ブロモサリチル酸、及び無水酢酸を用いて 34 (1) と同様の操作を行って得た。]

## (3) 5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール-2-イル)-2-ヒ

## ドロキシベンズアミド (化合物番号 37)

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ-N-(4,5-ジエチルオキサゾール-2-イル)ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 70.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.25 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.26 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.52 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.60 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 11.35 (1H, br), 12.83 (1H, br).

## 例38: 化合物番号38の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4,5-ジフェニルオキサゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 32.6%

融点: 188-189°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.40-7.49 (6H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 7.59-7.63 (3H, m), 8.01 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.80 (2H, br s).

[2-アミノ-4,5-ジフェニルオキサゾール:「ツォーナル・オルガニッシェスコイ・キミー: ロシアン・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (Zhournal Organicheskoi Khimii: Russian Journal of Organic Chemistry)」, (ロシア), 1980年, 第16巻, p. 2185参照]

## 例39: 化合物番号39の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4,5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾール  
フロイン(0.50g, 2.60mmol)をエタノール(15ml)に溶かし、  
シアナミド(218.8mg, 5.20mmol)、ナトリウムエトキシド(53

0.8 mg, 7.80 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1→1：2）で精製して標題化合物の黒褐色結晶（175.0 mg, 31.1%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.59 (1H, dd,  $J=3.3, 2.1$  Hz), 6.62 (1H, dd,  $J=3.3, 2.1$  Hz), 6.73 (1H, dd,  $J=3.3, 0.6$  Hz), 6.80 (1H, dd,  $J=3.3, 0.9$  Hz), 7.05 (2H, s), 7.75–7.76 (2H, m).

(2) 5-ブromo-N-[4, 5-ビス（フラン-2-イル）オキサゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド（化合物番号39）

原料として、5-ブromoサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ビス（フラン-2-イル）オキサゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.65 (1H, dd,  $J=3.6, 1.8$  Hz), 6.68 (1H, dd,  $J=3.6, 1.8$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J=3.6, 0.9$  Hz), 6.93 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J=1.8, 0.9$  Hz), 7.84 (1H, dd,  $J=1.8, 0.9$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 14.88 (2H, br).

例40：化合物番号40の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-N-(5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ベンズアミド

原料として、O-アセチルサリチル酸クロリド、及び2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾールを用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。



収率：51.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.23 (3H, s), 7.32 (1H, d,  $J=8.0, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, td,  $J=7.6, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, td,  $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, dd,  $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$ ), 13.75 (1H, br's).

(2) 2-ヒドロキシ-N-(5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ベンズアミド (化合物番号40)

原料として、2-アセトキシ-N-(5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：92.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.00 (1H, td,  $J=8.0, 0.8\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, ddd,  $J=8.4, 7.6, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 12.16 (1H, br).

例41：化合物番号41の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-トリフルオロメチル-1, 3, 4-チアジアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：80.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.01 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

例42：化合物番号42の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アミノ-2-クロロピリジンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.62 (1H, s), 11.57 (1H, s).

例43: 化合物番号43の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-6-クロロ-4-メトキシピリミジンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 2.2%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.86 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.01 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 11.08 (1H, s), 11.65 (1H, s).

例44: 化合物番号44の化合物の製造

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び5-アミノインドールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 13.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.20 (3H, s), 6.41 (1H, t,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.27-7.36 (4H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, s), 10.21 (1H, s), 11.04 (1H, s).

例45: 化合物番号45の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Peakdale社

カタログコード番号: PFC-0448

例46: 化合物番号46の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノキノリンを用いて例16と

同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：4.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dt,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, dt,  $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.98 (2H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, s), 8.82 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.80 (1H, s), 11.74 (1H, s).

例47：化合物番号47の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-9-エチルカルバゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：64.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.33 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.46 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.45-7.52 (2H, m), 7.64-7.65 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J=8.4, 1.9\text{ Hz}$ ), 8.11-8.15 (2H, m), 8.49 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 10.55 (1H, s), 12.22 (1H, s).

例48：化合物番号95の化合物の製造

原料として、O-アセチルサリチル酸クロリド、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：84.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 7.19 (1H, d,  $J=8.0, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, td,  $J=7.6, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, ddd,  $J=8.0, 7.6, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.83 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.11 (2H, s), 8.31 (1H, s).

例49：化合物番号48の化合物の製造

原料として、2-アセトキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号95)を用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.96–7.02 (2H, m), 7.45 (1H, ddd,  $J=8.0, 7.2, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 7.87 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.46 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.26 (1H, s).

例50: 化合物番号49の化合物の製造

原料として、5-フルオロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, ddd,  $J=9.0, 4.5, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.30–7.37 (1H, m), 7.66 (1H, ddd,  $J=9.0, 3.3, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.46 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.21 (1H, brs).

例51: 化合物番号50の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 85.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.45 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.39 (1H, s).

例52: 化合物番号51の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 8.43 (2H, s), 10.82 (1H, s), 11.37 (1H, s).

この化合物は、下記製造法によっても得ることができた。

2-アセトキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)]ベンズアミド(化合物番号95; 100mg, 0.25mmol)の四塩化炭素(8mL)溶液に、鉄粉(30mg, 0.54mmol)、臭素(0.02mL, 0.39mmol)を添加し、次いで50℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、 $\text{NaHSO}_4$ 水にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)で精製して、標題化合物の白色固体(600mg, 54.9%)を得た。

#### 例53：化合物番号52の化合物の製造

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：62.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.86 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.84 (2H, s), 10.82 (1H, s), 11.41 (1H, s).

#### 例54：化合物番号53の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：57.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.18 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.

8.6 (1H, s), 8.31 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$  Hz), 8.45 (2H, s), 8.70 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 11.12 (1H, s).

例55：化合物番号54の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-5-ホルミル安息香酸ベンジルエステル

5-ホルミルサリチル酸 (4.98 g, 30 mmol)、ベンジルブロミド (15.39 g, 90 mmol)、炭酸カリウム (16.59 g, 120 mmol)、メチルエチルケトン (350 mL) の混合物を8時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製、イソプロピルエーテルで加熱還流下懸濁洗浄して、標題化合物の白色固体 (5.98 g, 57.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  5.27 (2H, s), 5.37 (2H, s), 7.15 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.26–7.46 (10H, m), 7.99 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 9.91 (1H, s).

(2) 2-ベンジルオキシ-5-シアノ安息香酸ベンジルエステル

2-ベンジルオキシ-5-ホルミル安息香酸ベンジルエステル (693 mg, 2 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン (167 mg, 2.4 mmol)、N-メチルピロリドン (3 mL) の混合物を115℃で4時間攪拌した。反応混合物を冷却後、2規定塩酸 (5 mL)、水 (30 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を2規定水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルで加熱還流下懸濁洗浄して、標題化合物の白色固体 (527 mg, 76.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  5.23 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.08 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.33–7.43 (10H, m), 7.

7.0 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

(3) 5-シアノサリチル酸

2-ベンジルオキシ-5-シアノ安息香酸ベンジルエステル (446 mg, 1.3 mmol), 5%パラジウム-炭素 (45 mg) にエタノール (10 mL)、テトラヒドロフラン (10 mL) を加え、室温で2時間水素添加した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去して、標題化合物の白色固体 (212 mg, 100.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=2.1$  Hz).

(4) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-シアノ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号54)

原料として、5-シアノサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.6%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.15 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.43 (2H, s), 10.93 (1H, s), 12.00 (1H, br s).

例56: 化合物番号55の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 54.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.92 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 7.82 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.80 (1H, s),

11.14 (1H, s).

例57：化合物番号56の化合物の製造

(1) 5-[(1,1-ジメチル)エチル]サリチル酸

5-[(1,1-ジメチル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.15 g, 12.1 mmol) の1,4-ジオキサン (100 mL)、水 (40 mL) 溶液に、スルファミン酸 (1.76 g, 18.1 mmol)、リン酸ナトリウム (7.33 g, 47 mmol) を加えた。この混合物に、氷冷下、亜塩素酸ナトリウム (1.76 g, 15.5 mmol) の水溶液 (10 mL) を滴下し、1時間攪拌した。次いでこの混合物に、亜硫酸ナトリウム (1.80 g, 14.3 mmol) を加え、30分間攪拌した。反応混合物に濃塩酸を加えpHを1とした。1,4-ジオキサンを減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末 (1.81 g, 77.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.26 (9H, s), 6.90 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.07 (1H, brs).

(2) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-[(1,1-ジメチル)エチル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号56)

原料として、5-[(1,1-ジメチル)エチル]サリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 53.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.30 (9H, s), 6.96 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 8.46 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.12 (1H, s).



## 例58：化合物番号78の化合物の製造

## (1) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチルサリチル酸 メチルエステル (13.59 g, 70 mmol)、ベンジルブロミド (17.96 g, 105 mmol)、炭酸カリウム (19.35 g, 140 mmol)、メチルエチルケトン (350 mL) の混合物を8時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (14.20 g, 71.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.58 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.26–7.43 (3H, m), 7.47–7.50 (2H, m), 8.07 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

## (2) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸

5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル (5.69 g, 20 mmol) をメタノール (20 mL)、テトラヒドロフラン (20 mL) の混合溶媒に溶解し、2規定水酸化ナトリウム (11 mL) を滴下し、8時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に2規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して、標題化合物の白色固体 (4.92 g, 91.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.55 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.30–7.43 (4H, m), 7.49–7.52 (2H, m), 8.09 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

## (3) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

原料として、5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を

得た。

収率：63.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.57 (3H, s), 7.11 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.05 (1H, dd,  $J=8.4$ ,  $2.1\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.96 (1H, s), 11.97 (1H, br s).

(4) 5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号78)

5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (602 mg, 1.25 mmol)、5%パラジウム炭素 (60 mg) にエタノール (6 mL)、テトラヒドロフラン (72 mL) を加え、室温で30分間水素添加した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (230 mg, 47.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.59 (3H, s), 5.35 (2H, s), 7.32-7.36 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52-7.55 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.16 (1H, dd,  $J=8.7$ ,  $2.4\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.31 (2H, s), 10.89 (1H, s).

例59: 化合物番号57の化合物の製造

5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号78; 50.5 mg, 0.13 mmol) をエタノール (2 mL) に懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム (23.6 mg, 0.62 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/n-ヘキサンで懸濁洗浄して標題化合物の白色粉末 (39.7 mg, 78.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.34 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4.71 (1H, q,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 5.18 (1H, br s), 6.97 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.48 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.32 (1H, s).

例60: 化合物番号58の化合物の製造

5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号78; 100.0 mg, 0.26 mmol)をエタノール(3 mL)に溶かし、ピリジン(45  $\mu\text{L}$ , 0.56 mmol)、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(25.8 mg, 0.31 mmol)を加え、1時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1)で精製して標題化合物の白色結晶(102.1 mg, 95.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.19 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.48 (1H, s).

例61: 化合物番号59の化合物の製造

原料として、5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号78)、及びO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて例60と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.24 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.29-7.47 (5H, m), 7.76 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.07

(1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.46 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.47 (1H, s).

#### 例62：化合物番号60の化合物の製造

(1) 5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸マロノニトリル (132 mg, 2 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、5-ホルミルサリチル酸 (332 mg, 2 mmol) を加え、氷浴で冷却した後、ベンジルアミン (0.1 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。析出した黄色結晶をろ取し、再結晶 (エタノール) して標題化合物の淡黄色固体 (139.9 mg, 32.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.12 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.09 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.41 (1H, s), 8.50 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号60) 原料として、5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル)-2-ヒドロキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：9.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.13 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.83 (1H, s), 8.04 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 8.36 (1H, s), 8.38 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.43 (2H, s), 11.43 (1H, s).

#### 例63：化合物番号62の化合物の製造

(1) 5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル)エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-ホルミルサリチル酸 (332 mg, 2 mmol)、シアノ酢酸メチルエステル (198 mg, 2 mmol)、酢酸 (6 mL) の混合物にトリエチルアミン (0.

2 ml) を加え、5 時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を水にあげ、析出した結晶をろ取し、再結晶 (n-ヘキサン) して標題化合物の淡黄色固体 (327.7 mg, 66.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 7.15 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(2) 3-({N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノアクリル酸 メチルエステル (化合物番号62)

原料として、5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル)エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 66.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 7.19 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.20 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, s), 8.45 (2H, s), 8.50 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 11.00 (1H, s), 11.03 (1H, s).

例64: 化合物番号61の化合物の製造

3-({N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノアクリル酸 メチルエステル (化合物番号62; 50 mg, 0.11 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム (0.11 ml, 0.22 mmol) を加え、室温で3 時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を再結晶 (酢酸エチル) して標題化合物の淡黄色固体 (13.5 mg, 30.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.12 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.

8.4 (1H, s), 7.94 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz), 8.38 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.45 (2H, s), 9.87 (1H, s), 11.41 (1H, s).

例65：化合物番号63の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号52; 475 mg, 1 mmol)、スチレン(130 mg, 1.25 mmol)、酢酸パラジウム(4.5 mg, 0.02 mmol)、トリス(オルト-トリル)ホスフィン(12.2 mg, 0.04 mmol)、ジイソプロピルアミン(388 mg, 3 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)の混合物を8時間加熱還流した。冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：イソプロピルエーテル=2：1→1：1)で精製して標題化合物の淡黄色固体(173 mg, 38.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.20-7.29 (3H, m), 7.38 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.72 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz), 7.86 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.49 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.33 (1H, br s).

例66：化合物番号66の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号52; 950 mg, 2 mmol)、トリメチルシリルアセチレン(246 mg, 2.5 mmol)をトリエチルアミン(2 mL)及びN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(23 mg, 0.02 mmol)、沃化第一銅(4 mg, 0.02 mmol)を添加し、次いで40℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル(100 mL)及び1規定クエン酸(100 mL)にあけて攪拌し、次いでセライト濾過した。酢酸エチル層を

水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝19：1）で精製して淡橙色固体を得た。これを *n*-ヘキサンで結晶化して標題化合物の白色結晶（286 mg, 32.1%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.23 (9H, s), 7.00 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.69 (1H, s).

例67：化合物番号64の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンズアミド(化合物番号66; 233 mg, 0.5 mmol)をメタノール(1 mL)に溶解し2規定水酸化ナトリウム(1 mL)を添加し、次いで室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール-水で晶析して標題化合物の灰白色結晶(67 mg, 35.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.11 (1H, s), 7.02 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.62 (1H, s).

例68：化合物番号65の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号52)、及びフェニルアセチレンを用いて例66と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.42-7.46 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.64 (1H,

dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.06 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.48 (2H, s), 10.94 (1H, s), 11.64 (1H, br s).

#### 例69：化合物番号67の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号52; 200mg, 0.42mmol)、を1, 2-ジメトキシエタン(3mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(16mg, 0.0014mmol)を添加し、室温で5分間攪拌した。次いでジヒドロキシフェニルボラン(57mg, 0.47mmol)及び1M炭酸ナトリウム(1.3mL)を添加し、次いで2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後希塩酸にあけて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=6:1→3:1)で精製して標題化合物の白色結晶(109mg, 61.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.12 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.33-7.38 (1H, m), 7.48 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.67-7.70 (2H, m), 7.79 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.49 (2H, s), 10.92 (1H, s), 11.41 (1H, s).

#### 例70：化合物番号68の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(フェニルエチニル)ベンズアミド(化合物番号65)を用いて例58(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：86.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.88 (4H, s), 6.93 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.15-7.34 (6H, m), 7.76 (1H, d,  $J=$



2. 4 Hz), 7. 84 (1H, s), 8. 47 (2H, s), 10. 79 (1H, s), 11. 15 (1H, s).

例71：化合物番号69の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44. 7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7. 17 (1H, d,  $J=9. 0\text{ Hz}$ ) 7. 72-7. 75 (2H, m), 7. 86 (1H, s), 8. 17 (2H, s), 8. 35 (1H, s) 11. 88 (1H, s).

[2-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸：「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ビュレティン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)」, 1996年, 第44巻, p. 734参照]

例72：化合物番号70の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(ペンタフルオロエチル)安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7. 19 (1H, d,  $J=9. 0\text{ Hz}$ ) 7. 70 (1H, dd,  $J=8. 7, 2. 1\text{ Hz}$ ), 7. 81 (1H, d,  $J=2. 1\text{ Hz}$ ), 8. 17 (2H, s), 8. 37 (1H, s), 11. 92 (1H, s).

[2-ヒドロキシ-5-(ペンタフルオロメチル)安息香酸：「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ビュレティン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)」, 1996年, 第44巻, p. 734参照]

例73：化合物番号71の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(ピロール-1-イル)安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：57.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.27 (2H, dd,  $J=2.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.29 (2H, dd,  $J=2.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.24 (1H, s).

例74：化合物番号72の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号52)、及び2-チオフェンボロン酸を用いて例69と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=5.4, 3.6\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=3.6, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=5.1, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.48 (2H, s), 10.91 (1H, s), 11.38 (1H, s).

例75：化合物番号73の化合物の製造

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド(化合物番号52)、及び3-チオフェンボロン酸を用いて例69と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：38.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.06 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, dd,  $J=4.8, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=4.8, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.81-7.84 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.49 (2H, s), 10.90 (1H, s), 11.33 (1H, s).

## 例76：化合物番号74の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-5-(2-ブロモアセチル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(例58(3)の化合物; 4.81 g, 10 mmol)をテトラヒドロフラン(30 ml)に溶解し、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド(3.75 g, 10 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製し、再結晶(酢酸エチル/n-ヘキサン)して標題化合物の白色固体(2.39 g, 42.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.91 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.32-7.35 (3H, m), 7.47 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.52-7.56 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.21 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.31 (2H, s), 10.91 (1H, s).

(2) 2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド

2-ベンジルオキシ-5-(2-ブロモアセチル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(280 mg, 0.5 mmol)、チオアセタミド(41 mg, 0.55 mmol)、炭酸水素ナトリウム(50 mg, 0.60 mmol)、エタノール(15 mL)の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を水にあげ、炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1)で精製して標題化合物の白色固体(181 mg, 67.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.72 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.33–7.36 (3H, m), 7.40 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.54–7.57 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.31 (2H, s), 10.86 (1H, s).

(3) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド (化合物番号74)  
2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド (160 mg, 0.3 mmol)、10% Pd-C (240 mg) をエタノール (10 mL) に溶かし、水素雰囲気下 3.5 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧留去して標題化合物の白色固体 (103.4 mg, 79.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.72 (3H, s), 7.08 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.01 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.50 (2H, s), 10.96 (1H, s), 11.40 (1H, s).

例77: 化合物番号75の化合物の製造

2-ベンジルオキシ-5-(2-プロモアセチル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (例58(3)の化合物; 280 mg, 0.5 mmol)、2-アミノピリジン (51.8 mg, 0.55 mmol)、炭酸水素ナトリウム (50 mg, 0.6 mmol)、エタノール (10 mL) の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) で精製して白色固体 (130.3 mg) を得た。次いでこの固体 (108 mg, 0.19 mmol)、10% Pd-C (11 mg)、エタノール (8 mL)、酢酸エチル (8 mL) の混合物を水素雰囲気下、

7時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：3）で精製して標題化合物の白色固体（18.3mg, 20.2%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.90 (1H, dt,  $J=6.6, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, m), 7.57 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.04 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, s), 8.48–8.56 (4H, m), 11.00 (1H, s), 11.41 (1H, s).

例78：化合物番号76の化合物の製造

(1) *N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨード-2-メトキシベンズアミド

*N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド（化合物番号52；4.75g, 10mmol）、クロロメチルメチルエーテル（1.14ml, 15mmol）、炭酸カリウム（2.76g, 20mmol）、アセトン（50mL）の混合物を8時間加熱還流した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、再結晶（*n*-ヘキサン／酢酸エチル）して標題化合物の白色固体（3.96g, 76.3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.38 (3H, s), 5.28 (2H, s), 7.12 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.40 (2H, s), 10.87 (1H, s).

(2) *N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-(ピリジン-2-イル)ベンズアミド

*N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヨード-2-メト

キシメトキシベンズアミド (0.20 g, 0.39 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶かし、トリ-n-ブチル (2-ピリジル) スズ (0.13 ml, 0.41 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (32.1 mg, 0.05 mmol) を加え、100°C で1.5時間攪拌した。冷却後、反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1→1:1) で精製して標題化合物の白色粉末 (37.9 mg, 20.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.64 (3H, s), 5.53 (2H, s), 7.23–7.28 (1H, m), 7.36 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, s), 7.77–7.84 (2H, m), 8.20 (2H, s), 8.31 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.68–8.70 (1H, m), 8.83 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.12 (1H, s).

(3) N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド (化合物番号76)

N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシメトキシ-5-(ピリジン-2-イル) ベンズアミド (37.9 mg, 0.08 mmol) にメタノール (3 ml)、濃塩酸 (0.5 ml) を加え、2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製して標題化合物の白色粉末 (16.2 mg, 47.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.13 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, ddd,  $J=7.5, 6.3, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.86–7.91 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 8.50 (2H, s), 8.59 (1H, d,  $J=2.4$

H z), 8.64–8.66 (1H, m), 10.97 (1H, s), 11.53 (1H, s).

例79：化合物番号77の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：56.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.77 (3H, s), 6.97 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.84 (1H, s), 10.91 (1H, s).

例80：化合物番号79の化合物の製造

(1) 5-アセチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチルサリチル酸 メチルエステル (5.00 g, 25.7 mmol)、炭酸カリウム (7.10 g, 51.4 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) の混合物を氷浴で冷却した後、沃化メチル (2.5 mL, 40.1 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を懸濁洗浄 (イソプロピルエーテル/ $n$ -ヘキサン) して標題化合物の白色結晶 (5.17 g, 96.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.59 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(2) 5-イソブチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル (0.50 g, 2.40 mmol)、tert-ブトキシカリウム (0.81 g, 7.22 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) の混合物を氷浴で冷却した後、沃化メチル (0.5 mL, 8.03 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水に

あけ、塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→2：1）で精製して標題化合物の薄黄色オイル（143.1mg, 25.2%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.52 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(3) 5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸

5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸 メチルエステル（143.1mg, 0.60mmol）をメタノール（5mL）に溶かし、2規定水酸化ナトリウム溶液（1mL）を加え、1時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を2規定塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して標題化合物の白色結晶（134mg, 収率：定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.22 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.59 (1H, m), 4.15 (3H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ).

(4) 5-イソブチリル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシベンズアミド

原料として、5-イソブチリル-2-メトキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.64 (1H, m), 4.20 (3H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ),



7. 65 (1H, s), 8. 19 (2H, s), 8. 22 (1H, dd,  $J=8.7$ , 2. 1 Hz), 8. 88 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 9. 98 (1H, s).

(5) N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-イソブチリルベンズアミド (化合物番号79)

5-イソブチリル-N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-メトキシベンズアミド (143. 4 mg, 0. 33 mmol)、2, 4, 6-コリジン (3 ml)、沃化リチウム (53. 1 mg, 0. 40 mmol) の混合物を1時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を2 N塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製し、結晶化 (酢酸エチル/イソプロピルエーテル) して標題化合物の白色結晶 (90. 3 mg, 65. 3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1. 12 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 3. 66 (1H, m), 7. 12 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7. 85 (1H, s), 8. 07 (1H, dd,  $J=8.4$ , 2. 4 Hz), 8. 45 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8. 47 (2H, s), 10. 93 (1H, s), 11. 95 (1H, br s).

例81：化合物番号81の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシイソフタル酸-1-メチルエステル、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：91. 5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3. 85 (3H, s), 7. 12 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7. 86 (1H, s), 8. 02 (1H, dd,  $J=8.7$ , 2. 4 Hz), 8. 46-8. 47 (3H, m), 10. 96 (1H, s), 12. 03 (1H, br s).

[4-ヒドロキシイソフタル酸-1-メチルエステル：「ジャーナル・オブ・ザ・

ケミカル・ソサイエティー (Journal of the Chemical Society) J, (英国), 1956年, p. 3099-3107参照]

例82: 化合物番号80の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシイソフタルミン酸メチルエステル(化合物番号81; 2.85 g, 7 mmol)をメタノール(14 mL)、テトラヒドロフラン(14 mL)の混合溶媒に懸濁し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(14 mL)を滴下、次いで2時間加熱還流した。冷却後、2規定塩酸(20 mL)を添加し、析出した固体を濾取、水洗、乾燥して標題化合物の白色結晶(2.68 g, 97.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.10 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.01 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 8.48 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.97 (1H, s), 11.98 (1H, brs).

以下の実施例において例82の方法が引用されている場合、塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

例83: 化合物番号82の化合物の製造

4-ヒドロキシイソフタル酸(182 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(687 mg, 3 mmol)、三塩化リン(87  $\mu\text{L}$ ; 1 mmol)、トルエン(10 mL)を用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物の白色結晶(151 mg, 25.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.18 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.11 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.50 (2H, s), 8.54 (2H, s), 8.56 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.79 (1H, s), 10.99 (1H, s), 11.84 (1H, brs).

## 例 8 4 : 化合物番号 8 3 の化合物の製造

(1) 4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸 メチルエステル

水素化ナトリウム (60%; 1.04 g, 26 mmol) を n-ヘキサンで洗浄して N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) に懸濁し、氷浴で冷却しながら N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシイソフタラミン酸 メチルエステル (化合物番号 81; 8.15 g, 20 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液を滴下した。滴下終了後、室温で 1 時間攪拌した後、ベンジルブロミド (4.45 g, 26 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液を加え、60℃で 3 時間攪拌した。冷却後、反応混合物を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を再結晶 (酢酸エチル/n-ヘキサン) して標題化合物の白色固体 (5.38 g, 54.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.87 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.33-7.36 (3H, m), 7.46 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.53-7.56 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.15 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J=2.1$  Hz) 8.28 (2H, s), 10.87 (1H, s).

(2) 4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸 メチルエステルを用いて例 8 2 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79.7%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.32 (2H, s), 7.32-7.34 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.52-7.56 (2

H, m), 7.81 (1H, s), 8.12 (1H, dd,  $J=8.7$ , 2.1 Hz), 8.22 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.28 (2H, s), 10.85 (1H, s), 13.81 (1H, br s).

(3) 4-ベンジルオキシ-N<sup>3</sup>-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルイソフタルアミド

4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(242 mg, 0.50 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩(41 mg, 0.50 mmol)、トリエチルアミン(51 mg, 0.50 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、氷冷下WSC·HCl(95 mg, 0.50 mmol)を加え、その後室温で3時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：4)で精製して標題化合物の白色固体(165 mg, 64.9%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.99 (6H, s) 5.29 (2H, s), 7.32-7.38 (4H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7$ , 2.1 Hz), 7.73 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.80 (1H, s), 8.28 (2H, s), 10.83 (1H, s).

以下の実施例において例84(3)の方法が引用されている場合、塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

(4) N<sup>3</sup>-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルイソフタルアミド(化合物番号83)

4-ベンジルオキシ-N<sup>3</sup>-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルイソフタルアミド(141 mg, 0.28 mmol)、5% Pd-C(14 mg)のエタノール(5 mL)、酢酸エチル(5 mL)混合溶液を、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧留去し

て標題化合物の白色固体 (106 mg, 91.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.98 (6H, s), 7.02 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.46 (2H, s), 11.10 (1H, brs), 11.63 (1H, brs).

例85: 化合物番号84の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(例84(2)の化合物)、及びピペリジンを用いて例84(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 56.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.53-1.70 (6H, m), 3.44 (2H, brs), 3.70 (2H, brs), 5.26 (2H, s), 7.24 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 7.52-7.58 (5H, m), 7.66 (2H, s), 7.74 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.27 (1H, s).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド(化合物番号84)

原料として、2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(ピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミドを用いて例84(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 96.3% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.51 (4H, brs), 1.60-1.65 (2H, m), 3.47 (4H, brs), 7.04 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.46 (2H, s), 10.99 (1

H, s), 11.64 (1H, brs).

例86：化合物番号85の化合物の製造

(1) 2-ベンジルオキシ-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

原料として、4-ベンジルオキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イソフタラミン酸(例84(2)の化合物)、及び4-ベンジルピペリジンを用いて例84(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：76.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.18-1.38 (2H, m), 1.67 (1H, brs), 1.74 (1H, brs), 1.84-1.93 (1H, m), 2.60 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.83 (1H, brs), 3.10 (1H, brs), 3.78 (1H, brs), 4.59 (1H, brs), 5.34 (2H, s), 7.15-7.18 (3H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.40-7.46 (4H, m), 7.57-7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.96 (2H, s), 8.05 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ).

(2) N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)ベンズアミド(化合物番号85)

原料として、2-ベンジルオキシ-5-(4-ベンジルピペリジン-1-カルボニル)-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミドを用いて例84(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 54.3% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.08-1.22 (2H, m), 1.59-1.62 (2H, m), 1.77-1.80 (1H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.87 (2H, brs), 3.75 (1H, br), 4.39 (1H, br), 7.06 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.17-7.20 (3H,

m), 7.28 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.65 (1H, s).

例87: 化合物番号86の化合物の製造

(1) 2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸

メチル 2-メトキシ-5-スルファモイルベンゾエート (4.91 g, 20 mmol) をメタノール (30 mL) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム溶液 (30 mL, 60 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、析出した固体をろ取して、標題化合物の白色固体 (4.55 g, 98.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.89 (3H, s), 7.30 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.32 (2H, s), 7.92 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 13.03 (1H, br).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド

原料として、2-メトキシ-5-スルファモイル安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 24.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.97 (3H, s), 7.38 (2H, s), 7.39 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.43 (2H, s), 10.87 (1H, s).

(3) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド (442 mg, 1.0 mmol)、沃化メチル (710

mg, 5.0 mmol)、炭酸カリウム (415 mg, 3.0 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 懸濁液を3時間加熱還流した。反応混合液を室温まで冷却後水にあげ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン、酢酸エチル (2:1) の混合溶媒より再結晶して標題化合物の白色固体 (207 mg, 44.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.62 (6H, s), 3.99 (3H, s), 7.45 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.91 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ) 8.43 (2H, s), 10.90 (1H, s).

(4) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号86)

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ジメチルスルファモイル-2-メトキシベンズアミドを用いて例80(5)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 45.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.61 (6H, s), 7.20 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 8.14 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ) 8.45 (2H, s), 11.16 (1H, s), 12.15 (1H, br).

例88: 化合物番号87の化合物の製造

(1) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-(ピロール-1-スルホニル)ベンズアミド

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド (例87(2)の化合物; 442 mg, 1 mmol)、2, 5-ジメトキシテトラヒドロフラン (159 mg, 1.2 mmol)、酢酸 (5 mL) の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を水にあげ、酢酸エ



チルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：2）で精製して標題化合物の白色固体（436.5mg, 88.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.96 (3H, s), 6.36 (2H, d,  $J=2.4, 2.1\text{Hz}$ ), 7.37 (2H, dd,  $J=2.4, 2.1\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 8.80 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{Hz}$ ) 8.18 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8.38 (2H, s), 10.92 (1H, s).

(2) *N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(ピロール-1-スルホニル)ベンズアミド (化合物番号87)

原料として、*N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-(ピロール-1-スルホニル)ベンズアミドを用いて例80(5)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：79.4%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.36 (2H, dd,  $J=2.4, 2.1\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.34 (2H, dd,  $J=2.4, 2.1\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, s), 7.99 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{Hz}$ ) 8.31 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8.42 (2H, s), 10.98 (1H, s).

例89：化合物番号88の化合物の製造

原料として、*N*-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド (化合物番号53) を用いて例84(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：98.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.79 (2H, brs), 6.76 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, s), 7.09 (1H, dd,  $J=2.$

1, 1.2 Hz), 7.80 (1H, s), 8.45 (2H, s), 10.30 (1H, br), 10.84 (1H, s).

例90：化合物番号89の化合物の製造

原料として、5-ジメチルアミノサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：28.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.85 (6H, s), 6.92 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.62 (1H, s), 10.83 (1H, s).

例91：化合物番号90の化合物の製造

アルゴン雰囲気下、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号88; 364 mg, 1 mmol)、ピリジン(95 mg, 1.2 mmol)、テトラヒドロフラン(10 mL)の混合物を氷冷し、ベンゾイルクロリド(155 mg, 1.1 mmol)を加え、1時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1)で精製して標題化合物の白色固体(121 mg, 25.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.51-7.62 (3H, m), 7.81 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 7.98 (2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.49 (2H, s), 10.27 (1H, s), 10.89 (1H, s), 11.07 (1H, s).

例92：化合物番号91の化合物の製造

5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号88; 100.2 mg, 0.28 mmol)を

アセトニトリル (4 ml) 溶かし、4-ジメチルアミノピリジン (3 mg), フェニルイソシアネート (30  $\mu$ l, 0.28 mmol) を加え、60°C で5分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製して標題化合物の薄褐色固体 (54.8 mg, 41.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.93–6.98 (1H, m), 6.97 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.27 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.34–7.46 (2H, m), 7.50 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7.83 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.47 (2H, s), 8.56 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.87 (1H, s), 10.89 (1H, s).

例93: 化合物番号92の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号88)、及びフェニルイソチオシアネートを用いて例92と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 66.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.00 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.13 (1H, tt,  $J=7.5, 1.2$  Hz), 7.34 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.45–7.51 (3H, m), 7.84 (1H, s), 7.87 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.47 (2H, s), 9.65 (1H, s), 9.74 (1H, s), 10.84 (1H, s), 11.32 (1H, s).

例94: 化合物番号93の化合物の製造

原料として、5-[(4-ニトロフェニル)ジアゼニル]サリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 11.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.23 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.87 (1H, s), 8.06 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.10 (1H, d

d,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.44 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.50 (2H, s), 8.53 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.13 (1H, s), 12.14 (1H, br).

例95：化合物番号94の化合物の製造

原料として、5-([[(4-ピリジン-2-イル) スルファモイル] フェニル} ジアゼニル) サリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：7.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.87 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.21-7.23 (1H, m), 7.77 (1H, t,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 7.95-7.98 (3H, m), 8.03-8.07 (4H, m), 8.47 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.49 (2H, s), 11.14 (1H, s), 12.03 (1H, br).

例96：化合物番号96の化合物の製造

N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号50; 1.51 g, 3 mmol)、ピリジン (285 mg, 3.6 mmol) をテトラヒドロフラン (6 mL) に溶解し、氷冷下、アセチルクロリド (234 mg, 3.3 mmol) を滴下し、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (1.06 g, 83.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.22 (3H, s), 7.35 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.37 (2H, s), 11.05 (1H, br s).

以下の実施例において例96の方法が引用されている場合、塩基としては、ピリ

ジン、トリエチルアミン等の有機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン等の溶媒を用いた。

例 97：化合物番号 97 の化合物の製造

(1) 4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸

原料として、4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸 メチルエステルを用いて例 82 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.16 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.72 (1H, s), 7.77 (1H, s), 9.57 (1H, s), 12.74 (1H, s).

(2) 4-アセチルアミノ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド

原料として、4-アセチルアミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸、及び 3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 24 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.17 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.77-7.82 (3H, m), 8.45-8.49 (2H, m), 9.66 (1H, s), 10.68 (1H, s).

(3) 4-アセチルアミノ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 97)

原料として、4-アセチルアミノ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドを用いて例 80 (5) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：72.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.17 (3H, s), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.44 (2H, s), 9.45 (1

H, s), 11.16 (1H, br s), 11.63 (1H, br s).

例98：化合物番号98の化合物の製造

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：55.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.05–7.08 (2H, m), 7.84–7.87 (2H, m), 8.45 (2H, s), 10.84 (1H, s) 11.64 (1H, br s).

例99：化合物番号99の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)-2-ブロモアニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：14.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.11 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 9.03 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 11.26 (1H, br s).

例100：化合物番号100の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：3.6%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43–7.48 (2H, m), 6.61 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 11.31 (1H, s).

例101：化合物番号101の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：24.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ) 8.11 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, s), 11.02 (1H, s), 12.34 (1H, s).

例102：化合物番号102の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：1.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, s), 7.32 (1H, dd,  $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, s), 8.69 (1H, s), 11.19 (1H, s).

例103：化合物番号103の化合物の製造

原料として、N-[2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号100)、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：6.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (3H, s), 7.17 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, s), 8.73 (1H, s).

例104：化合物番号104の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2- (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.

4.2 (1H, t,  $J=7.5$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.74 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.77 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 10.76 (1H, s), 12.22 (1H, s).

例105：化合物番号105の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：21.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.80-7.85 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 10.80 (1H, s), 12.26 (1H, s).

例106：化合物番号106の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：50.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.62 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.20 (1H, s), 10.64 (1H, s), 11.60 (1H, s).

例107：化合物番号107の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 71.7% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.46 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$



Hz), 7.58 (1H, t, J=7.2 Hz), 7.96 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.49 (1H, t, J=7.2 Hz), 10.82 (1H, s), 12.13 (1H, brs).

例108: 化合物番号108の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 72.1% 白色固体

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 7.03 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J=8.7, 2.7 Hz), 7.56 (1H, d, J=9.9 Hz), 7.90 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.99-8.03 (1H, m), 8.21 (1H, dd, J=6.6, 2.4 Hz), 10.63 (1H, s), 11.58 (1H, s).

例109: 化合物番号109の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 37.4%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.98 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.00 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.68 (1H, s), 11.52 (1H, brs).

例110: 化合物番号110の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.42 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.48 (1H, dd, J=9.0, 3.0

Hz), 7.85 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.94 (1H, dd,  $J=1.4, 2.1$  Hz), 7.99 (1H, s), 10.73 (1H, s), 11.46 (1H, s).

例111：化合物番号111の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.99 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7.72 (1H, s), 7.97 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.69 (1H, s), 11.45 (1H, s).

例112：化合物番号112の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.58-7.61 (2H, m), 7.95 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 10.90 (1H, s), 12.23 (1H, s).

例113：化合物番号113の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：49.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.09 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.53 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J=8.4, 2.7$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.88 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 11.14 (1H,

s), 12.39 (1H, s).

例114：化合物番号114の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, ddd,  $J=8.1, 2.4, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, dd,  $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.87 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.12 (1H, s), 12.42 (1H, s).

例115：化合物番号115の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.23-8.24 (2H, m), 8.43 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 11.02 (1H, s), 11.30 (1H, br).

例116：化合物番号116の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：8.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.01 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 12.04 (1H, s), 12.20 (1H, s).

## 例117：化合物番号117の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：49.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.99 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.16 (2H, s), 8.42 (1H, s), 10.93 (1H, s), 11.36 (1H, s).

## 例118：化合物番号118の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：14.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.36 (3H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.43 (1H, s), 12.08 (1H, s).

## 例119：化合物番号119の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メチル-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：80.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.01 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.65 (1H, s), 11.68 (1H, br).

## 例120：化合物番号120の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.39 (3H, s), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.44-7.54 (3H, m), 7.99 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.43 (1H, s), 10.52 (1H, s), 12.17 (1H, br s).

例121：化合物番号121の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：79.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.89 (3H, s), 7.02 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.47 (1H, s), 11.78 (1H, s).

例122：化合物番号122の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, s), 7.57-7.61 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.57 (1H, s), 11.56 (1H, s).

例123：化合物番号123の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：71.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.99 (3H, s), 7.03 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.47–7.51 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.82 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ) 11.03 (1H, s), 12.19 (1H, s).

例124：化合物番号124の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：83.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.00 (3H, s), 7.08 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.47–7.52 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.83 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.05 (1H, s), 12.17 (1H, s).

例125：化合物番号125の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチルスルファニル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：79.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.57 (3H, s), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.4, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.48 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 10.79 (1H, s), 12.26 (1H, s).

例126：化合物番号126の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-(1-ピロリジニル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を

得た。

収率：44.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.86–1.91 (4H, m), 3.20–3.26 (4H, m), 6.99 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.54 (1H, s), 12.21 (1H, s).

例127：化合物番号127の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-モルホリノー5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.90 (4H, dd,  $J=4.5, 4.2\text{ Hz}$ ), 3.84 (4H, dd,  $J=4.8, 4.2\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, s), 7.61 (1H, dd,  $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.90 (1H, s), 11.21 (1H, s), 12.04 (1H, s).

例128：化合物番号128の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75.0%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.74 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.95 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 10.65 (1H, s), 11.59 (1H, s).

例129：化合物番号129の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-クロロ-4-(トリフルオロメチ

ル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 11.15 (1H, s), 12.42 (1H, s).

例 130: 化合物番号 130 の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 113)、及びアセチルクロリドを用いて例 96 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.39 (3H, s), 7.16 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, ddd,  $J=8.7, 2.4, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.51-7.56 (2H, m), 7.97 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.85 (1H, s), 8.94 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ).

例 131: 化合物番号 131 の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：31.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, dd,  $J=9.0, 3.3\text{ Hz}$ ), 8.82 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.93 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.18 (1H, s).

例 132: 化合物番号 132 の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。



ル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 15.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.26–7.31 (2H, m), 7.37 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, br s), 8.80 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 11.33 (1H, br s).

例133: 化合物番号133の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 56.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.77 (3H, s), 6.91 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, t,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.52–7.54 (3H, m), 10.33 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例134: 化合物番号134の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 70.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.29 (3H, s), 6.91 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, ddd,  $J=8.3, 2.2, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, dd,  $J=8.5, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.33 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 10.64 (1H, s), 11.25 (1H, s).

例135: 化合物番号135の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び4-メチル-3-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 63.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.29 (3H, s), 2.42 (3H, s), 6.89 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 2.1, 0.6 Hz), 7.44 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, dd,  $J=8.4$ , 1.8 Hz), 8.13 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.50 (1H, s), 11.42 (1H, s).

例136: 化合物番号136の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-メチル-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 14.2%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 6.94 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, ddd,  $J=8.4$ , 2.4, 0.6 Hz), 7.44 (1H, dd,  $J=8.1$ , 1.5 Hz), 7.52 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 10.55 (1H, s), 11.72 (1H, s).

例137: 化合物番号137の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 65.1%、微黄色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.35 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.88 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, dd,  $J=8.1$ , 1.8 Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, dd,  $J=9.0$ , 2.7 Hz), 8.04 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.42 (1H, s), 11.54 (1H, s).

例138: 化合物番号138の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

チル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.93 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.25–7.28 (2H, m), 7.36 (1H, ddd,  $J=8.4, 2.1, 0.9\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, br s), 8.73 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 11.69 (1H, s).

例139：化合物番号139の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及びアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：68.8%

mp 229–230°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.96 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.12–7.18 (1H, m), 7.35–7.41 (2H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.67–7.71 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.43 (1H, s), 11.87 (1H, s).

例140：化合物番号140の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-クロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：63.1%

mp 231–232°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.97 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.19–7.22 (1H, m), 7.38–7.43 (1H, m), 7.57–7.63 (2H, m), 7.91–7.92 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.49 (1H, s), 11.64 (1H, s).

例141：化合物番号141の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元：東京化成社

カタログコード番号：B0897

例142：化合物番号142の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：10.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.24–7.28 (1H, m), 7.50–7.54 (1H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.02 (1H, s), 12.35 (1H, br s).

例143：化合物番号143の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 4-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58.2%

mp 249–251°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.97 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.57–7.70 (3H, m), 7.98 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.54 (1H, s), 11.55 (1H, s).

例144：化合物番号144の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジフルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：36.3%

mp 259–261°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.96–7.04 (2H, m), 7.45–7.54 (2H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.60 (1H, s), 11.48 (1H,

s).

例145：化合物番号172の化合物の製造

原料として、O-アセチルサリチル酸クロリド、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.5%

mp 167-168°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (3H, s), 7.14-7.18 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.52-7.57 (3H, m), 7.81 (1H, dd,  $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, br s).

例146：化合物番号145の化合物の製造

原料として、2-アセトキシ-N-(3, 5-ジクロロフェニル)ベンズアミド(化合物番号172)を用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：60.3%

mp 218-219°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.95-7.02 (2H, m), 7.35-7.36 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.83-7.87 (3H, m), 10.54 (1H, s), 11.35 (1H, s).

例147：化合物番号146の化合物の製造

原料として、5-フルオロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：33.3%

mp 258-260°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.00-7.05 (1H, m), 7.28-7.37 (2H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=9.3, 3.3\text{ Hz}$ ), 7.84 (2H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.56 (1H, s), 11.23 (1H, s).

## 例148：化合物番号147の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：41.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.36-7.37 (1H, m), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.83-7.84 (3H, m), 10.56 (1H, s), 11.44 (1H, s).

## 例149：化合物番号148の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.6%

mp 243-244°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.36-7.37 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.56 (1H, s), 11.46 (1H, s).

## 例150：化合物番号149の化合物の製造

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.4%

mp 244-245°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.84 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.35-7.37 (1H, m), 7.72 (1H, dd,  $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.55 (1H, s), 11.45 (1H, s).

## 例151：化合物番号150の化合物の製造

原料として、3, 5-ジブロモサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.2%

mp 181-182°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.42-7.43 (1H, m), 7.80 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.82 (1H, s).

例152：化合物番号151の化合物の製造

原料として、4-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：57.2%

mp 255-256°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.03-7.06 (2H, m), 7.34-7.36 (1H, m), 7.82-7.85 (3H, m), 10.51 (1H, s), 11.70 (1H, br s).

例153：化合物番号152の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：83.1%

mp 232-233°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.16 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.37-7.39 (1H, m), 7.84 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 10.83 (1H, s).

例154：化合物番号153の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：71.0%

mp 216-217°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.28 (3H, s), 6.90 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, dd,  $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.34-7.36 (1H, m), 7.67 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.85 (2H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 10.52 (1H, s), 11.15 (1H, s).

例155：化合物番号154の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：29.8%

mp 230-232°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.76 (3H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.35-7.36 (1H, m), 7.40 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (2H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 10.55 (1H, s), 10.95 (1H, s).

例156：化合物番号155の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 4, 5-トリクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：78.6%

mp 297-299°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, s), 10.58 (1H, s), 11.49 (1H, s).

例157：化合物番号156の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：22.5%



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.96 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.76 (2H, s), 8.01 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.03 (1H, s), 10.36 (1H, s), 11.67 (1H, brs).

例158: 化合物番号157の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.38 (1H, brs), 11.74 (1H, brs).

例159: 化合物番号158の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジニトロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 32.2%

mp 258-260°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98-7.02 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.96-7.97 (1H, m), 8.56-8.58 (1H, m), 9.03-9.05 (2H, m), 11.04 (1H, s), 11.39 (1H, brs).

例160: 化合物番号159の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 75.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.35-7.38 (2H, m), 7.49 (1H, dd,  $J=8.7,$

2. 7 Hz), 8. 07 (1H, d, J=2. 4 Hz), 10. 22 (1H, s),  
12. 38 (1H, br s).

例161：化合物番号160の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-[(1, 1-ジメチル) エチル] -  
2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：89. 5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1. 28 (9H, s), 3. 33 (3H, s),  
7. 01 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 05 (1H, d, J=9. 0 Hz),  
7. 11 (1H, dd, J=8. 7, 2. 4 Hz), 7. 47 (1H, dd, J=  
9. 0, 3. 0 Hz), 7. 99 (1H, d, J=3. 0 Hz), 8. 49 (1H,  
d, J=2. 4 Hz), 10. 78 (1H, s), 12. 03 (1H, s).

例162：化合物番号161の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ジメチルアニリンを用いて例  
16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58. 1%

mp 188-190°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2. 28 (6H, s), 6. 80 (1H,  
s), 6. 96 (1H, d, J=8. 7 Hz), 7. 33 (2H, s), 7. 58 (1  
H, dd, J=9. 0, 2. 4 Hz), 8. 10 (1H, d, J=2. 4 Hz),  
10. 29 (1H, s), 11. 93 (1H, br s).

例163：化合物番号162の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル) エ  
チル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34. 1%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ) :  $\delta$  1. 26 (18H, s), 6. 99 (1H, d,  
J=8. 7 Hz), 7. 29 (1H, t, J=1. 8 Hz), 7. 39 (1, dd,  
J=9. 0, 2. 4 Hz), 7. 41 (2H, d, J=1. 5 Hz), 7. 51 (1

H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, br s), 12.01 (1H, s).

例164：化合物番号163の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3,5-ビス[(1,1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.30 (18H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, t,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.12 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.39 (1H, s), 11.98 (1H, s).

例165：化合物番号164の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-3,5,5,8,8-ペンタメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.23 (6H, s), 1.24 (6H, s), 1.64 (4H, s), 2.19 (3H, s), 7.13 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, s), 7.49 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.67 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.23 (1H, s), 12.26 (1H, s).

例166：化合物番号165の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノピフェニルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75.6%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.35-7.44 (1H, m), 7.45-7.54 (5H, m), 7.65-7.68 (2H, m), 7.72 (1H, dt,  $J=7.2, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.99

(1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.03 (1H, m), 10.50 (1H, s),  
11.83 (1H, br s).

例167：化合物番号166の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-メトキシビフェニル  
を用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：37.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.95 (3H, s), 7.08 (1H, d,  
 $J=8.7$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.34 (1H, t,  
 $J=7.2$  Hz), 7.40-7.50 (4H, m), 7.62 (1H, d,  $J=$   
8.7 Hz), 8.00 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.77 (1H, d,  $J$   
 $=2.1$  Hz), 10.92 (1H, s), 12.09 (1H, s).

例168：化合物番号167の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2,5-ジメトキシアニリンを用いて  
例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：39.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.72 (3H, s), 3.84 (3H, s),  
6.66 (1H, ddd,  $J=9.0, 3.0, 0.6$  Hz), 6.99-7.0  
3 (2H, m), 7.58 (1H, ddd,  $J=9.0, 2.7, 0.6$  Hz),  
8.10 (1H, dd,  $J=2.4, 0.6$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J=3.$   
0 Hz), 10.87 (1H, s), 12.08 (1H, s).

例169：化合物番号168の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3,5-ジメトキシアニリンを用いて  
例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.3%

mp 207-209°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.75 (6H, s), 6.30-6.32  
(1H, m), 6.94-6.97 (3H, m), 7.57 (1H, dd,  $J=8.$

7, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 10.32 (1H, s), 11.78 (1H, s).

例170: 化合物番号169の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アセチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 80.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.60 (3H, s), 7.03 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$  Hz), 7.54 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.76 (1H, dq,  $J=7.8, 0.9$  Hz), 7.96–8.00 (2H, m), 8.30 (1H, t,  $J=1.8$  Hz), 10.56 (1H, s), 11.75 (1H, s).

例171: 化合物番号170の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び5-アミノイソフタル酸 ジメチルエステルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 74.1%

mp 254–256°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.92 (6H, s), 6.97 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.60 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.24–8.25 (1H, m), 8.62 (2H, m), 10.71 (1H, s), 11.57 (1H, s).

例172: 化合物番号171の化合物

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Maybridge社

カタログ番号: RDR 01434

例173: 化合物番号173の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び2,5-ビス[(1,1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.27 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.28 (3H, s), 6.89 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 10.15 (1H, s), 11.98 (1H, br s).

例174：化合物番号174の化合物の製造

原料として、N- {3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル} -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号162)、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：66.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34 (18H, s), 2.36 (3H, s), 7.12 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, s).

例175：化合物番号175の化合物の製造

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：46.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.37 (18H, s), 7.13 (1H, d,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, t,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.46 (2H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, s), 8.33 (1H, dd,  $J=9.3, 2.1\text{Hz}$ ), 8.59 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 13.14 (1H, s).

例176：化合物番号176の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：16.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (18H, s), 2.35 (3H, s), 6.94 (1H, d,  $H=8.4\text{ Hz}$ ), 7.23–7.28 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.42 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, s), 11.86 (1H, s).

例177: 化合物番号177の化合物の製造

原料として、5-メトキシサリチル酸、及び3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.30 (18H, s), 3.77 (3H, s), 6.91 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.19–7.20 (1H, m), 7.52–7.54 (3H, m), 10.33 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例178: 化合物番号178の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N- {5- [(1, 1-ジメチル) エチル] -2-メトキシフェニル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号160)、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 87.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (9H, s), 2.37 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.86 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.93 (1H, s).

例179: 化合物番号179の化合物の製造

原料として、5-メチルサリチル酸、及び5- [(1, 1-ジメチル) エチル] -2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 84.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (9H, s), 2.34 (3H, s),

3. 93 (3H, s), 6. 86 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 6. 93 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7. 12 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7. 24 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8$  Hz), 7. 27 (1H, br s), 8. 48 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8. 61 (1H, br s), 11. 95 (1H, s).

例180：化合物番号180の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12. 0%

mp 212°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6. 94 (1H, br d,  $J=8.0$  Hz), 7. 25 (1H, br d,  $J=3.2$  Hz), 7. 56 (2H, m), 8. 05 (1H, d,  $J=2.8$  Hz).

例181：化合物番号186の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール

1-ブロモ-3, 3-ジメチル-2-ブタノン (5. 03 g, 28. 1 mmol)、チオウレア (2. 35 g, 30. 9 mmol)、エタノール (30 mL) の混合物を1. 5時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1→1：1) で精製して標題化合物の黄白色粉末 (3. 99 g, 90. 9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1. 26 (9H, s), 4. 96 (2H, br s), 6. 09 (1H, s).

以下の実施例において例181 (1) の方法が引用されている場合、反応溶媒としては、エタノール等の溶媒を用いた。

(2) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]}



チアゾール-2-イル} ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸、及び2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.31 (9H, s), 2.44 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.13 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.72 (1H, brs).

(3) 5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号186)

2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミド (100.1mg, 0.25mmol) をテトラヒドロフラン (3mL) に溶かし、2規定水酸化ナトリウム (0.2mL) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を結晶化 (イソプロピルエーテル/*n*-ヘキサン) して標題化合物の白色粉末 (70.1mg, 78.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.30 (9H, s), 6.80 (1H, brs), 6.95 (1H, brs), 7.57 (1H, brs), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.82 (1H, brs), 13.27 (1H, brs).

例182: 化合物番号181の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミド

2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール-2-イル} ベンズアミド (例181 (2) の化合物; 0.20g, 0.50mmol) をアセトニトリル (10mL) に溶かし、N-ブロモスクシンイミ

ド (97.9 mg, 0.55 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製して標題化合物を粗生成物として得た。

(2) 5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号181)

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{5-ブロモ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 90.9% (2工程)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.42 (9H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.79 (1H, brs), 12.00 (1H, brs).

例183: 化合物番号182の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 22.4%

mp 215°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.00 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

[2-アミノ-5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール:「ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry)」, (米国), 1991年, 第28巻, p. 1017参照]

例184: 化合物番号183の化合物の製造

(1)  $\alpha$ -ブロモ-ピバロイルアセトニトリル

ピバロイルアセトニトリル (1.00 g, 7.99 mmol) を四塩化炭素 (15 mL) に溶かし、N-ブロモスクシンイミド (1.42 g, 7.99 mmol) を加え、15 分間加熱還流した。冷却後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1) で精製して標題化合物の黄褐色オイル (1.43 g, 87.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (9H, s), 5.10 (1H, s).

以下の実施例において例184 (1) の方法が引用されている場合、プロモ化剤としては、N-ブロモスクシンイミドを用いた。また、反応溶媒としては、四塩化炭素等の溶媒を用いた。

(2) 2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール原料として、 $\alpha$ -ブロモ-ピバロイルアセトニトリル、及びチオウレアを用いて例181 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：66.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41 (9H, s), 5.32 (2H, s).

(3) 5-クロロ-N-{5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号183)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：63.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.43 (9H, s), 7.06 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 12.31 (2H, br).

例185：化合物番号184の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール (例184 (2) の化合物) を用いて例16

と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.43 (9H, s), 7.00 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11.75 (1H, br), 12.43 (1H, br).

例186：化合物番号185の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチルチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.33 (3H, s), 6.91 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.26 (1H, s), 7.54 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ).

例187：化合物番号187の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4,5-ジメチルチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：14.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 6.89 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 13.23 (1H, br s).

例188：化合物番号188の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：27.7%

mp 243-244°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.47 (3H, s), 6.92 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.36-7.41 (1H, m), 7.44-7.50 (2H,

m), 7.53 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.57–7.61 (2H, m), 8.16 (1H, d,  $J=2.7$  Hz).

[2-アミノ-5-メチル-4-フェニルチアゾール:「薬学雑誌:ジャーナル・オブ・ザ・ファーマシューティカル・ソサエティ・オブ・ジャパン (Yakugaku Zasshi: Journal of The Pharmaceutical Society of Japan)」, 1961年, 第81巻, p. 1456 参照]

例189: 化合物番号189の化合物の製造

原料として、(4-フルオロフェニル) アセトンを用いて例184 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.8% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブromo (4-フルオロフェニル) アセトン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.33 (3H, s), 5.41 (1H, s), 7.07 (2H, t,  $J=8.7$  Hz), 7.43 (2H, dd,  $J=8.7, 5.1$  Hz).

(2) 2-アミノ-4-メチル-5-(4-フルオロフェニル) チアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.27 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.07 (2H, t,  $J=8.7$  Hz), 7.32 (2H, dd,  $J=8.7, 5.4$  Hz).

(3) 5-ブromo-N-[4-メチル-5-(4-フルオロフェニル) チアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号189)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.33 (2H, t,  $J=8.7$  Hz), 7.52–7.59 (3H, m), 8.06 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 12.01–13.65 (2H, br).

例190: 化合物番号190の化合物の製造

原料として、3-(トリフルオロメチル) フェニルアセトンを用いて例184 (1) ~ (3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：39.8% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブromo-3-(トリフルオロメチル)フェニルアセトン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.38 (3H, s), 5.43 (1H, s), 7.52 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.61–7.66 (2H, m), 7.69–7.70 (1H, m).

(2) 2-アミノ-4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.32 (3H, s), 4.95 (2H, s), 7.46–7.56 (3H, m), 7.59–7.61 (1H, m).

(3) 5-ブromo-N-{4-メチル-5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号190)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.40 (3H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.71–7.84 (4H, m), (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.09 (1H, br), 12.91–13.63 (1H, br).

例191：化合物番号191の化合物の製造

原料として、2,2-ジメチル-3-ヘキサノンを用いて例184(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：17.0% (3工程)

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.21 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.32 (9H, s), 2.79 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.63 (2H, br s).

(3) 5-ブromo-N-[4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-エチルチアゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号191)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.4

1 (9H, s), 2. 88 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 6. 84 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7. 44 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8. 05 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 11. 46 (2H, br).

例192：化合物番号192の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-エチル-5-フェニルチアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：17.4%

mp 224-225°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1. 24 (3H, t,  $J=7.6$  Hz), 2. 70 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 6. 95 (1H, brd,  $J=7.6$  Hz), 7. 39-7. 42 (1H, m), 7. 45-7. 51 (4H, m), 7. 56 (1H, brd,  $J=8.0$  Hz), 8. 06 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 11. 98 (1H, brs).

例193：化合物番号193の化合物の製造

原料として、ベンジルイソプロピルケトンを用いて例184(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：4.4% (3工程)

(2) 2-アミノ-4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  1. 23 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 3. 05 (1H, m), 4. 94 (2H, s), 7. 28-7. 41 (5H, m).

(3) 5-ブロモ-N-(4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号193)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1. 26 (6H, d,  $J=6.0$  Hz), 3. 15 (1H, m), 6. 98 (1H, brs), 7. 43-7. 53 (5H, m), 7. 59 (1H, brs), 8. 08 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 11. 90 (1H, brd), 13. 33 (1H, brd).

例194：化合物番号194の化合物の製造

原料として、1-フェニル-2-ヘキサノンを用いて例184(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：52.6% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブromo-1-フェニル-2-ヘキサノン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.85 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.19–1.32 (2H, m), 1.50–1.60 (2H, m), 2.59 (2H, t d,  $J=7.5, 3.9\text{ Hz}$ ), 5.44 (1H, s), 7.34–7.45 (5H, m).

(2) 2-アミノ-4-ブチル-5-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.89 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.28–1.41 (2H, m), 1.61–1.71 (2H, m), 2.56–2.61 (2H, m), 4.87 (2H, s), 7.25–7.40 (5H, m).

(3) 5-ブromo-N-(4-ブチル-5-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号194)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.85 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.23–1.35 (2H, m), 1.59–1.69 (2H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.39–7.59 (6H, m), 8.07 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.93 (1H, br), 13.18–13.59 (1H, br).

例195：化合物番号195の化合物の製造

(1) 4-ブromo-2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン [ $\alpha$ -ブromo-ジピバロイルメタン]

2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオン (ジピバロイルメタン; 1.00 g, 5.42 mmol) を四塩化炭素 (10 mL) に溶かし、N-ブromosuccinimide (965.8 mg, 5.42 mmol) を加え、2時間加熱還流した。冷却後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧留去して、標題化合物の白色結晶 (1.42 g, 定量的) を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.27 (18H, s), 5.67 (1H, s).

以下の実施例において例195(1)の方法が引用されている場合、ブロモ化剤としては、N-ブロモスクシンイミドを用いた。また、反応溶媒としては、四塩化炭素等の溶媒を用いた。

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール

4-ブromo-2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオン ( $\alpha$ -ブromo-ジピバロイルメタン; 1.42 g, 5.40 mmol)、チオウレア (451.8 mg, 5.94 mmol)、エタノール (15 mL) の混合物を2時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を結晶化 (ジクロロメタン/ヘキサン) して標題化合物の白色結晶 (1.23 g, 94.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (9H, s), 1.29 (9H, s), 5.03 (2H, s).

(3) 5-クロロ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号195)

5-クロロサリチル酸 (143.6 mg, 0.83 mmol)、2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール (200.0 mg, 0.83 mmol)、三塩化リン (40  $\mu$ l, 0.46 mmol)、クロロベンゼン (4 mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して標題化合物の白色粉末 (159.1 mg, 48.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.43 (1H, dd,  $J=9.0, 2.$

7 Hz), 7.70 (1H, d, J=2.7 Hz), 10.52 (2H, br).

以下の実施例において例195(3)の方法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、三塩化リンを用いた。また、反応溶媒としては、モノクロロベンゼン、トルエン等の溶媒を用いた。

#### 例196：化合物番号196の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール(例195(2)の化合物)を用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (9H, s), 1.35 (9H, s), 6.94 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J=8.7, 2.1 Hz), 7.85 (1H, d, J=2.1 Hz), 10.51 (2H, br).

#### 例197：化合物番号197の化合物の製造

原料として、ピバロイル酢酸 エチルエステルを用いて例195(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.7% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブromo-ピバロイル酢酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.28 (9H, s), 1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.26 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.24 (1H, s).

(2) 2-アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.43 (9H, s), 4.24 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.18 (2H, s).

(3) 2-(5-ブromo-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号197)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.30 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.

4.4 (9H, s), 4.27 (2H, q,  $J=6.9$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 11.80 (1H, br), 12.12 (1H, br).

例198：化合物番号198の化合物の製造

(1) 2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール (例181 (1) の化合物; 0.87 g, 5.6 mmol) を四塩化炭素 (9 mL) に溶かし、N-ブロモスクシンイミド (1.00 g, 5.6 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にヘキサンを加え、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製して標題化合物の黄灰色粉末 (1.23 g, 93.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (9H, s), 4.81 (2H, br s).

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-ピペリジノチアゾール

2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール (0.10 g, 0.42 mmol)、ピペリジン (0.1 mL)、炭酸カリウム (0.20 g)、アセトニトリル (4 mL) の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製して標題化合物の黄色結晶 (80.7 mg, 79.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (9H, s), 1.64 (4H, t,  $J=5.7$  Hz), 1.71-1.77 (2H, m), 2.35 (2H, br s), 2.99 (2H, br s), 4.68 (2H, s).

以下の実施例において例198 (2) の製造法が引用されている場合、塩基としては、炭酸ナトリウム等の塩基を用いた。また、反応溶媒としては、アセトニト

リル等の溶媒を用いた。

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール-2-イル}ベンズアミド

アルゴン雰囲気下、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸 (90.3 mg, 0.35 mmol)、2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール (80.7 mg, 0.34 mmol)、ピリジン (0.1 mL)、テトラヒドロフラン (3 mL) の混合物にオキシ塩化リン (46  $\mu$ l, 0.50 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を2N塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製して標題化合物の粗生成物 (84.3 mg) を得た。

以下の実施例において例198(3)の製造法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、オキシ塩化リンを用いた。塩基としては、ピリジンを用いた。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いた。

(4) 5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号198)

2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル)エチル]-5-ピペリジノチアゾール-2-イル}ベンズアミド (粗生成物, 84.3 mg) をエタノール (3 mL) に溶かし、2規定水酸化ナトリウム溶液 (0.1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製して標題化合物の白色粉末 (54.1 mg, 36.3%; 2工程) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.41 (9H, s), 1.56 (2H, brs),

1. 67-1. 74 (4H, m), 2. 79 (4H, br s), 6. 85 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7. 45 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 8. 06 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 11. 70 (2H, br).

以下の実施例において例198(4)の製造法が引用されている場合、塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

例199：化合物番号199の化合物の製造

原料として、2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール(例198(1)の化合物)、及びモルホリンを用いて例198(2)~(4)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：17. 1%

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-モルホリノチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1. 33 (9H, s), 2. 76 (4H, br s), 3. 79 (4H, br s), 4. 66 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-モルホリノチアゾール-2-イル} ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル] -5-モルホリノチアゾール-2-イル} -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号199)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1. 24 (9H, s), 2. 89 (4H, dd,  $J=4.8, 4.2$  Hz), 3. 83 (4H, dd,  $J=4.5, 4.2$  Hz), 6. 89 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7. 49 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7. 98 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 11. 20 (2H, br).

例200：化合物番号200の化合物の製造

原料として、2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チア

ゾール (例 198 (1) の化合物)、及び 4-メチルピペラジンをを用いて例 198 (2) ~ (4) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 6.9%

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.25 (9H, s), 2.12 (2H, br s), 2.19 (3H, s), 2.57 (2H, br s), 2.72 (4H, br s), 6.51 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-2-イル} ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-{4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-(4-メチルピペラジン-1-イル) チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 200)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.41 (9H, s), 2.55 (3H, s), 2.87 (4H, br s), 3.03 (4H, br s), 6.88 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ).

例 201: 化合物番号 201 の化合物の製造

原料として、2-アミノ-5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル] チアゾール (例 198 (1) の化合物)、及び 4-フェニルピペラジンをを用いて例 198 (2) ~ (4) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 6.9%

(2) 2-アミノ-4-[(1, 1-ジメチル) エチル]-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル) チアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34 (9H, s), 2.80 (2H, br s), 3.03 (4H, br s), 3.55 (2H, br s), 4.69 (2H, s), 6.

8.8 (1H, t t,  $J=7.2, 1.2$  Hz), 6.95 (2H, d d,  $J=9.0, 1.2$  Hz), 7.28 (2H, d d,  $J=8.7, 7.2$  Hz).

(3) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル}ベンズアミド

粗生成物のまま次反応に用いた。

(4) 5-ブロモ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-(4-フェニルピペラジン-1-イル)チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号201)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.39 (9H, s), 2.97 (4H, s), 3.30 (4H, s), 6.82 (1H, t,  $J=7.5$  Hz), 6.97 (2H, b r s), 6.99 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 7.58 (1H, b r s), 8.05 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 11.69 (1H, b r s), 11.82 (1H, b r s).

例202: 化合物番号202の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.0%

mp 239°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.34 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.44 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 7.62 (1H, d d,  $J=8.4, 2.8$  Hz), 7.67 (1H, s), 7.92 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 11.88 (1H, b r s), 12.05 (1H, b r s).

例203: 化合物番号203の化合物の製造

(1) {2-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-イル}酢酸メチルエステル

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-酢酸 メチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：32.1%

mp 288.5-229.5°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.66 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, br t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.56-7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.85 (1H, br s), 11.98 (1H, br s).

(2) {2-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-イル} 酢酸 (化合物番号203)

{2-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ]-4-フェニルチアゾール-5-イル} 酢酸 メチルエステル (75 mg, 0.17 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム (0.5 mL, 1 mmol) を添加し、次いで室温で12時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の淡黄白色結晶 (56 mg, 77.3%) を得た。

mp 284-286°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.84 (2H, s), 6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.49 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.58-7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 12.25 (H, br s).

例204：化合物番号204の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4,5-ジフェニルチア



ゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：25.9%

mp 262-263°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.34-7.47 (10H, m), 7.63 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.88 (1H, br s), 12.08 (1H, br s).

[2-アミノ-4, 5-ジフェニルチアゾール:「日本化学雑誌 (Nihon Kagaku Zasshi)」, 1962年, 第83巻, p. 209参照]

例205: 化合物番号205の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-ベンジル-5-フェニルチアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：28.1%

mp 198-200°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.08 (2H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.15-7.22 (3H, m), 7.30 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.38-7.43 (1H, m), 7.47 (4H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, br d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.98 (1H, br s).

[2-アミノ-4-ベンジル-5-フェニルチアゾール:「ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ビューレティン (Chemical and Pharmaceutical Bulletin)」, 1962年, 第10巻, p. 376参照]

例206: 化合物番号206の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾールを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：33.2%

mp 250°C (dec.).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.51 (5H, s), 7.63 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 12.38 (1H, br s).

例207: 化合物番号207の化合物の製造

原料として、1-フェニル-1,3-ブタンジオンを用いて例195(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 8.9% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブromo-1-フェニル-1,3-ブタンジオン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.46 (3H, s), 5.62 (1H, s), 7.48-7.54 (2H, m), 7.64 (1H, tt,  $J=7.5, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.97-8.01 (2H, m).

(2) 2-アミノ-5-アセチル-4-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.18 (3H, s), 7.50-7.55 (2H, m), 7.59-7.68 (3H, m), 8.69 (2H, br s).

(3) 5-ブromo-N-(5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号207)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.44 (3H, s), 6.99 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.55-7.71 (4H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 8.01 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.36 (2H, br).

例208: 化合物番号208の化合物の製造

原料として、1,3-ジフェニル-1,3-プロパンジオンを用いて例195(1)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 49.7%

(1)  $\alpha$ -ブromo-1,3-ジフェニル-1,3-プロパンジオン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.55 (1H, s), 7.45-7.50 (4H, m), 7.61 (2H, tt,  $J=7.2, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.98-8.0

1 (4H, m).

(2) 2-アミノ-5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04–7.18 (5H, m), 7.22–7.32 (3H, m), 7.35–7.38 (2H, m), 8.02 (2H, s).

(3) 5-ブロモ-N-(5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号208)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.17–7.30 (5H, m), 7.39–7.47 (3H, m), 7.57–7.60 (2H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.82 (1H, brs), 12.35 (1H, brs).

例209: 化合物番号210の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 69.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.21 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43–7.47 (3H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.70–7.74 (2H, m), 7.92 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 11.88 (1H, br), 12.29 (1H, brs).

例210: 化合物番号209の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 28.6%

mp 197–199°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.21 (3H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 4.20 (2H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.43–7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.70–7.72 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.33 (1H, brs).

例211: 化合物番号211の化合物の製造

原料として、ペンタフルオロベンゾイル酢酸エチルエステルを用いて例195

(1)～(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 40.0% (3工程)

(1)  $\alpha$ -ブロモ-ペンタフルオロベンゾイル酢酸 エチルエステル

粗成生物のまま次反応に用いた。

(2) 2-アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.21 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 5.41 (2H, s).

(3) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-5-カルボン酸 エチル (化合物番号211)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.20 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.51 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 11.92 (1H, br), 12.58 (1H, br).

例212: 化合物番号212の化合物の製造

(1) 2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (化合物番号209) を用いて例82と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.00 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.42–7.44 (3H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.70–7.72 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.31 (1H, brs), 12.99 (1H, brs).

(2) [2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-イル] -N-メチルカルボキサミド (化合物番号212)

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (0.20 g, 0.48 mmol)、メチルアミン 40%メタノール溶液 (0.2 ml)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 水和物 (96.7 mg, 0.72 mmol)、WSC·HCl (137.2 mg, 0.72 mmol)、テトラヒドロフラン (15 mL) の混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：2) で精製し、結晶化 (ジクロロメタン/n-ヘキサン) して標題化合物の白色粉末 (87.9 mg, 42.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.70 (3H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.40–7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.68–7.71 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, t,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 11.88 (1H, br), 12.15 (1H, brs).

以下の実施例において例212(2)の方法が引用されている場合、脱水縮合剤としては、WSC·HCl、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物を用いた。また、反応溶媒としては、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いた。

例213：化合物番号213の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェ

ニルチアゾール-5-カルボン酸 (例 2 1 2 (1) の化合物)、及びエチルアミンの 7 0 % 水溶液を用いて例 2 1 2 (2) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：6 2 . 5 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1. 0 5 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3. 1 5-3. 2 4 (2H, m), 7. 0 2 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7. 4 0-7. 4 7 (3H, m), 7. 6 3 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7. 6 9-7. 7 2 (2H, m), 8. 0 6 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8. 2 0 (1H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 11. 8 4 (1H, br), 12. 1 4 (1H, brs).

例 2 1 4 : 化合物番号 2 1 4 の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (例 2 1 2 (1) の化合物)、及びイソプロピルアミンを用いて例 2 1 2 (2) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：2 3 . 9 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1. 0 7 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4. 0 2 (1H, m), 7. 0 2 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7. 4 0-7. 5 2 (3H, m), 7. 6 4 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7. 6 9-7. 7 3 (2H, m), 8. 0 6 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11. 8 9 (1H, br), 12. 1 4 (1H, brs).

例 2 1 5 : 化合物番号 2 1 5 の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (例 2 1 2 (1) の化合物)、及び 2-フェネチルアミンを用いて例 2 1 2 (2) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：6 2 . 2 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2. 7 8 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3. 4 3 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7. 0 2 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7. 1 9-7. 2 4 (3H, m), 7. 2 7-7. 3 3 (2H, m), 7. 3 9-7.

4.1 (3H, m), 7.61–7.65 (3H, m), 8.06 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.25 (1H, t,  $J=6.0$  Hz), 11.85 (1H, br s), 12.15 (1H, br s).

例216：化合物番号216の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.33 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 12.64 (1H, br).

例217：化合物番号217の化合物の製造

原料として、5-クロロ-N-{4-[(1,1-ジメチル)エチル]-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル}-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号195)、及びアセチルクロリドを用いて例96と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (9H, s), 1.33 (9H, s), 2.46 (3H, s), 7.22 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 9.82 (1H, br s).

例218：化合物番号218の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.7%

mp 207–208°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.23 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.22 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.45–7.50 (5H, m), 7.69–7.76 (4H, m), 7.85 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.73 (1H, brs), 12.60 (1H, brs).

[4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸:「テトラヘドロン(Tetrahedron)」, 1997年, 第53巻, p. 11437参照]

例219: 化合物番号219の化合物の製造

原料として、(4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.7%

mp 237–238°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.21 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.28 (2H, t,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.44–7.45 (3H, m), 7.71–7.75 (4H, m), 7.81 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.67 (1H, brs), 12.58 (1H, brs).

[(4'-フルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸:「テトラヘドロン(Tetrahedron)」, 1997年, 第53巻, p. 11437参照]

例220: 化合物番号220の化合物の製造

原料として、(2', 4'-ジフルオロ-4-ヒドロキシビフェニル)-3-カルボン酸及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。



収率：45.6%

mp 206–207°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.22 (2H, q,  $J=7, 2\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, td,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, ddd,  $J=11.7, 9.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.44–7.46 (3H, m), 7.60–7.75 (4H, m), 8.13–8.14 (1H, m), 11.86 (1H, brs), 12.46 (1H, brs).

例221：化合物番号221の化合物の製造

(1) [4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル]-3-カルボン酸

5-ブロモサリチル酸 (500 mg, 2.30 mmol)、ジヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニルボラン (488 mg, 2.57 mmol)、酢酸パラジウム (10 mg, 0.040 mmol) 及び1M 炭酸ナトリウム (7 mL) の混合物を80°Cで1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、定法に従いトリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製して無色液体 (563 mg) を得た。これをメタノール (10 mL) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム (3 mL) を添加し、次いで60°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあけ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をn-ヘキサーンジクロルメタンで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の白色結晶 (458 mg, 70.4%) を得た。

mp 185°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.09 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.

7.7 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.85 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.90 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 11.80 (1H, brs).

(2) 2- {[4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル]-3-カルボニル} アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号221)

原料として、[4-ヒドロキシ-4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル]-3-カルボン酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：41.7%

mp 236-237°C.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.21 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.44-7.45 (3H, m), 7.72-7.74 (2H, m), 7.81 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.91 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz), 7.93 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 11.78 (1H, brs), 12.62 (1H, brs).

例222：化合物番号222の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシ-5-(1-ピロリル)安息香酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：55.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.22 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 6.26 (2H, t,  $J=2.1$  Hz), 7.13 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.32 (2H, t,  $J=2.1$  Hz), 7.43-7.47 (3H, m), 7.70-7.75 (3H, m), 8.09 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 11.58 (1H, brs), 12.55 (1H, brs).

## 例 2 2 3 : 化合物番号 2 2 3 の化合物の製造

## (1) 2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)安息香酸

5-ブロモサリチル酸(500 mg, 2.30 mmol)、を1, 2-ジメトキシエタン(5 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(80 mg, 0.07 mmol)を添加、室温で10分間攪拌した。次いでジヒドロキシ-2-チエニルボラン(324 mg, 2.53 mmol)及び1 M 炭酸ナトリウム(7 mL)を添加し2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後2規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を定法に従いトリメチルシリルジアゾメタン及びメタノールによりメチルエステル化し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1)で精製して黄色液体(277 mg)を得た。これをメタノール(5 mL)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム(1.5 mL)を添加し、次いで60℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン-ジクロルメタンで晶析して標題化合物の白色結晶(58 mg, 11.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.95 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J=4.8, 3.6$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J=4.0, 1.2$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J=5.2, 1.2$  Hz), 7.74 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J=2.8$  Hz).

## (2) 2-[2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)ベンゾイル]アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号 2 2 3)

原料として、2-ヒドロキシ-5-(2-チエニル)安息香酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステルを用いて例 1 9 5

(3) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 58.2%

mp 213–214°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.21 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=4.8, 3.6\text{ Hz}$ ), 7.44–7.46 (4H, m), 7.50 (1H, dd,  $J=4.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.71–7.74 (2H, m), 7.79 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.78 (1H, brs), 12.44 (1H, brs).

例301: 化合物番号301の化合物の製造

(1) 5-クロロ-2-メトキシ- $\beta$ -フェニルスチレン

2-ブロモ-4-クロロアニソール (300 mg, 1.4 mmol)、スチレン (211 mg, 2 mmol)、トリエチルアミン (13  $\mu\text{L}$ , 0.1 mmol)、トリフェニルフォスフィン (50 mg, 1.9 mmol) のアセトニトリル (6 mL) 溶液に酢酸パラジウム (21 mg, 7 mol%) を加え、アルゴン雰囲気下、8時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、2規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (118 mg, 35.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 6.80 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=16.8\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.20–7.42 (4H, m), 7.51–7.55 (3H, m).

(2) 4-クロロ-2-スチリルフェノール (化合物番号301)

5-クロロ-2-メトキシ- $\beta$ -フェニルスチレン (80 mg, 0.3 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、1 mol/L ボロントリブromid/ジクロロメタン溶液 (0.5 mL, 0.5 mmol) を室温で加え、12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、水、飽和食

塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (34.2 mg, 45.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.95 (1H, br s), 6.74 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 7.28–7.39 (4H, m), 7.49–7.54 (3H, m).

例302: 化合物番号302の化合物の製造

(1) (S)-2-アミノ-3-フェニル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロピオンアミド

3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (0.20 g, 0.87 mmol)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (254.8 mg, 0.96 mmol)、三塩化リン (40  $\mu\text{L}$ , 0.46 mmol)、トルエン (4 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下、80°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の黄白色粉末 (333.7 mg, 92.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.13 (1H, dd,  $J=13.8, 8.1\text{ Hz}$ ), 3.29 (1H, dd,  $J=13.8, 6.0\text{ Hz}$ ), 4.37 (1H, s), 7.25–7.38 (5H, m), 7.86 (1H, s), 8.30 (2H, s), 8.48 (3H, s), 11.95 (1H, s).

以下の実施例において例302(1)の方法が引用されている場合、酸ハロゲン化剤としては、三塩化リンを用いた。また、反応溶媒としては、トルエン、モノクロロベンゼン等の溶媒を用いた。

(2) (S)-2-アセトキシ-5-クロロ-N-(2-フェニル-1-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]エチル)ベンズアミ

ド

2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸 (104 mg, 0.48 mmol)、(S)-2-アミノ-3-フェニル-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロピオンアミド (0.20 g, 0.48 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (71.4 mg, 0.53 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、WSC・HCl (184 mg, 0.96 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1→2：1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (41.4 mg, 51.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.05 (3H, s), 3.04 (1H, d,  $J=13.8, 9.9\text{ Hz}$ ), 3.19 (1H, dd,  $J=13.8, 4.8\text{ Hz}$ ), 4.73-4.81 (1H, m), 7.22-7.35 (6H, m), 7.54 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 8.27 (2H, s), 8.91 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 10.81 (1H, s).

以下の実施例において例302 (2) の方法が引用されている場合、脱水縮合剤としては、WSC・HCl、及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを用いた。また、反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒を用いた。

(3) (S)-5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェニル-1-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]エチル)ベンズアミド (化合物番号302)

(S)-2-アセトキシ-5-クロロ-N-(2-フェニル-1-[[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]エチル)ベンズアミド (41.4 mg, 0.25 mmol) のメタノール/テトラヒドロフラン (2 mL + 2 mL) 混合溶液に5規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 mL) を加え、室

温で20分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル/イソプロピルエーテル/n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色粉末(74.4mg, 56.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.13 (1H, dd,  $J=13.8, 9.0\text{ Hz}$ ), 3.26 (1H, dd,  $J=14.1, 4.8\text{ Hz}$ ), 4.85-4.92 (1H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.19-7.23 (1H, m), 7.26-7.31 (4H, m), 7.45 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 7.97 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.26 (2H, s), 9.12 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 10.89 (1H, s), 12.01 (1H, s).

以下の実施例において例302(3)の方法が引用されている場合、塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基を用いた。また、反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒を単独若しくは混合して用いた。

#### 例303: 化合物番号303の化合物の製造

(1) [1-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル)メチル]カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル

3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(0.20g, 0.87mmol)のテトラヒドロフラン(4mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン(183.5mg, 1.05mmol)、トリエチルアミン(0.25mL, 1.79mmol)を加え、氷浴で冷却後、オキシ塩化リン(96 $\mu\text{L}$ , 1.05mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1 $\rightarrow$ 3:2)で精製して、標題化合物の白色結晶(101.9mg, 30.3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.49 (9H, s), 3.99 (2H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 5.37 (1H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, s), 8.00 (2H, s), 9.06 (1H, br s).

(2) 2-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド塩酸塩

[1-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ)カルボニル)メチル]カルバミン酸 1, 1-ジメチルエチルエステル (101.9 mg, 0.26 mmol) に4規定塩酸・酢酸エチル溶液 (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にn-ヘキサン (15 mL) を加え、析出した白色固体を濾取して、標題化合物の白色粉末 (80.8 mg, 96.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  3.89 (2H, s), 7.71 (1H, s), 8.22 (2H, s).

(3) 2-アセトキシ-5-クロロ-N-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル)メチル)ベンズアミド

2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸 (59.1 mg, 0.28 mmol)、2-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド塩酸塩 (80.8 mg, 0.25 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (37.2 mg, 0.28 mmol) のN, Nジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液にWSC $\cdot$ HCl (95.9 mg, 0.5 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=3:2 $\rightarrow$ 1:1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (83.7 mg, 69.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.40 (3H, s), 4.40 (2H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.62



(1H, s), 7.82 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.19 (2H, s), 9.20 (1H, s).

(4) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル)メチル)ベンズアミド (化合物番号303)

2-アセトキシ-5-クロロ-N-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル)メチル)ベンズアミド (83.7 mg, 0.17 mmol) のメタノール/テトラヒドロフラン (2 mL + 1 mL) 溶液に、5規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 mL) を加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製、n-ヘキサンの懸濁液で洗浄して、標題化合物の白色結晶 (47.7 mg, 63.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.18 (2H, d,  $J=5.4$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.80 (1H, s), 7.96 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.27 (2H, s), 9.25 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 10.78 (1H, s), 12.14 (1H, s).

例304: 化合物番号304の化合物の製造

(1) 5-クロロサリチルヒドラジド

5-クロロ-2-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステル (0.50 g, 2.7 mmol)、ヒドラジン-水和物 (0.3 mL, 6.2 mmol)、エタノール (5 mL) の混合物を6時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、n-ヘキサンを加え、析出した結晶を濾取して、標題化合物の白色結晶 (395.9 mg, 79.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.90 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=8.7$

Hz), 10.23 (brs).

(2) 5-クロロサリチル酸 [3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジリデン]ヒドラジド(化合物番号304)

5-クロロサリチルヒドラジド(213.9mg, 1.2mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(190 $\mu$ L, 1.2mmol)、濃硫酸(3滴)、エタノール(5mL)の混合物を、30分間加熱還流した。3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(100 $\mu$ L, 0.61mmol)を追加し、さらに1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1 $\rightarrow$ 2:1)で精製、n-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末(362.6mg, 76.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, s), 8.40 (2H, s), 8.59 (1H, s), 11.65 (1H, s), 12.14 (1H, s).

例305: 化合物番号305の化合物の製造

(1) (S)-2-アミノ-4-メチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ペンタンアミド

原料として、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシン、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例302(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 25.2%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  0.98 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.01 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.39-1.48 (1H, m), 1.74-1.89 (2H, m), 3.55 (1H, dd,  $J=9.9, 3.6\text{ Hz}$ ), 7.

5.8 (1H, s), 8.12 (2H, s), 10.01 (1H, s).

(2) (S) - 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-メチル-1-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル]ブチル)ベンズアミド  
(化合物番号305)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び(S)-2-アミノ-4-メチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ペンタンアミドを用いて例302(2)~(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 24.8% (2工程)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.95 (3H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 0.97 (3H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 1.65-1.84 (3H, m), 4.65-4.72 (1H, m), 6.98 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, s), 8.06 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.32 (2H, s), 9.03 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 10.85 (1H, s), 12.20 (1H, s).

例306: 化合物番号306の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチルアルデヒド、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンズヒドラジドを用いて例304(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 24.7%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.97 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, s), 8.59 (2H, s), 8.67 (1H, s), 11.07 (1H, s), 12.45 (1H, s).

例307: 化合物番号307の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェネチルアミンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 30.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.10 (2H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.71–3.77 (2H, m), 6.34 (1H, br s), 6.95 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.70 (2H, s), 7.80 (1H, s), 12.06 (1H, s).

例308：化合物番号308の化合物の製造

3-ヒドロキシ無水フタル酸 (100 mg, 0.6 mmol)、3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (168 mg, 0.7 mmol)、酢酸 (5 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下、6時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチル (15 mL) で希釈、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (100 mg, 43.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.31 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=8.1, 7.5\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, s), 8.24 (2H, s), 11.28 (1H, s).

例309：化合物番号309の化合物の製造

2-アミノ-4-クロロフェノール (143.6 mg, 1 mmol) のテトラヒドロフラン/トルエン (0.5 mL + 4.5 mL) 混合溶液に、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート (180  $\mu\text{L}$ , 1.04 mmol) を加え、100°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製、イソプロピルエーテル/n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の薄黄褐色粉末 (288.5 mg, 72.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.84–6.91 (2H, m), 7.67 (1H, s), 8.06 (2H, s), 8.14 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, s), 10.10 (1H, s), 10.44 (1H, s).

## 例310：化合物番号310の化合物の製造

(1) 5-クロロ-2-メトキシ-β-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] スチレン

2-アミノ-4-クロロアニソール (131 mg, 0.8 mmol) の48%テトラフルオロホウ酸 (0.3 mL) 溶液に、氷冷、アルゴン雰囲気下、亜硝酸ナトリウム (57 mg, 0.8 mmol) の水 (1 mL) 溶液を加えた。0℃で1時間攪拌した後、3, 5-ビス(トリフルオロメチル) スチレン (100 mg, 0.4 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、2規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (52.8 mg, 33.3%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 3.85 (3H, s), 6.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.08 (1H, d, J=16.8 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.8, 2.5 Hz), 7.20-7.42 (4H, m), 7.51-7.55 (3H, m).

(2) 4-クロロ-2-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) スチリル] フェノール (化合物番号310)

原料として、5-クロロ-2-メトキシ-β-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] スチレンを用いて例301(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：18.1%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 5.16 (1H, br s), 6.76 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.4, 2.7 Hz), 7.19 (1H, d, J=16.5 Hz), 7.45 (1H, d, J=15.5 Hz), 7.53 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.76 (1H, s), 7.93 (2H, s).

## 例 3 1 1 : 化合物番号 3 1 1 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノインダンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 45.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.98 (2H, dd,  $J=16.2, 5.7\text{ Hz}$ ), 3.29 (2H, dd,  $J=16.2, 7.5\text{ Hz}$ ), 4.69–4.79 (1H, m), 6.93 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.16–7.20 (2H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.03 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 12.66 (1H, s).

## 例 3 1 2 : 化合物番号 3 1 2 の化合物の製造

(1) 4-クロロ-2-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ)メチル)フェノール

原料として、5-クロロサリチルアルデヒド、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 4 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 76.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, s), 8.12 (2H, s), 9.03 (1H, s), 12.09 (1H, br s).

(2) N-[(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]-3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (化合物番号 3 1 2)

原料として、4-クロロ-2-([3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]イミノ)メチル)フェノールを用いて例 1 4 (2) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 78.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  4.40 (3H, s), 6.27 (1H, s),

6. 80 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7. 11 (2H, s), 7. 17–7. 20 (2H, m), 7. 30 (1H, s).

例313：化合物番号313の化合物の製造

N-[(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]-3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン(化合物番号312; 88.8 mg, 0.24 mmol)、酢酸(43 mg, 0.7 mmol)のジクロルメタン(2 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下、WSC·HCl(138 mg, 0.7 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1)で精製して、標題化合物の白色粉末(69 mg, 70.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1. 92 (3H, s), 4. 73 (2H, s), 6. 54 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6. 95 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7. 22 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7. 53 (2H, s), 7. 99 (1H, s), 9. 21 (1H, s).

例314：化合物番号314の化合物の製造

5-クロロサリチルヒドラジド(例304(1)の化合物; 0.1 g, 0.53 mmol)のピリジン(3 mL)溶液に、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(100  $\mu\text{L}$ , 0.55 mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチル/イソプロピルエーテル/n-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末(169 mg, 74.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7. 04 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7. 51 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7. 92 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8. 43 (1H, s), 8. 57 (2H, s), 10. 79 (1H, s), 11. 37 (1H, s), 11. 81 (1H, s).

## 例 3 1 5 : 化合物番号 3 1 5 の化合物の製造

5-クロロサリチルヒドラジド (例 3 0 4 (1) の化合物; 0. 1 0 g, 0. 5 3 mmol)、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンジルブロミド (1. 2 0 μL, 0. 6 5 mmol)、トリエチルアミン (0. 2 mL, 1. 4 3 mmol)、トルエン (4 mL) の混合物を 1 0 0 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製、n-ヘキサンで結晶化して、標題化合物の白色粉末 (4 5. 6 mg, 2 0. 9 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 4. 2 2 (2H, d, J = 4. 8 Hz), 5. 1 3 (1H, q, J = 4. 8 Hz), 6. 9 6 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 7. 2 3 (1H, d, J = 2. 4 Hz), 7. 3 7 (1H, dd, J = 9. 0, 2. 4 Hz), 7. 6 9 (1H, d, J = 4. 8 Hz), 7. 8 5 (1H, s), 7. 8 8 (2H, s), 11. 5 4 (1H, s).

## 例 3 1 6 : 化合物番号 3 1 6 の化合物の製造

5-クロロサリチル酸 (1 7 2. 6 mg, 1 mmol)、3, 5-ビストリフルオロメチルフェノール (1 5 2 μL, 1 mmol)、オキシ塩化リン (4 0 μL, 0. 4 3 mmol)、キシレン (3 mL) の混合物を 1 4 0 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 0 : 1 → 5 : 1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (5 3. 6 mg, 1 3. 9 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7. 0 4 (1H, d, J = 9. 0 Hz), 7. 5 4 (1H, dd, J = 9. 0, 2. 7 Hz), 7. 7 5 (2H, s), 7. 8 6 (1H, s), 8. 0 2 (1H, d, J = 2. 7 Hz), 10. 0 9 (1H, s).



## 例 3 1 7 : 化合物番号 3 1 7 の化合物の製造

5-クロロサリチル酸 (35 mg, 0.2 mmol)、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニルヒドラジン (50 mg, 0.2 mmol)、のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、WSC · HCl (30.9 mg, 0.2 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (56.3 mg, 69.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.61 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.28 (2H, s), 7.41–7.45 (2H, m), 7.62 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, br s), 11.11 (1H, s).

## 例 3 1 8 : 化合物番号 3 1 8 の化合物の製造

(1) 2-ブロモ-1-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル) エタノン  
5'-クロロ-2'-ヒドロキシアセトフェノン (0.20 g, 1.17 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に、フェニルトリメチルアンモニウムトリプロミド (0.44 g, 1.17 mmol) を加え、室温で8時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、標題化合物の黄色オイル (220.7 mg, 75.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.41 (2H, s), 7.00 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11.63 (1H, s).

(2) 2-(2-アミノチアゾール-4-イル) -4-クロロフェノール  
2-ブロモ-1-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル) エタノン (156.

9 mg, 0.63 mmol)、チオ尿素 (47.9 mg, 0.63 mmol)、エタノール (3 mL) の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製して、標題化合物の薄黄白色粉末 (98.6 mg, 64.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.85 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, s), 7.48 (2H, s), 7.79 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 11.95 (1H, s).

(3) N-[4-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル]-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号318)

2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4-クロロフェノール (98.6 mg, 0.41 mmol)、3,5-ビストリフルオロメチル安息香酸 (104.9 mg, 0.41 mmol)、クロロベンゼン (3 mL)、N-メチル-2-ピロリジノン (3 mL) の混合物に三塩化リン (36  $\mu\text{L}$ , 0.41 mmol) 加え、3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1 $\rightarrow$ 2:1) で精製、イソプロピルエーテル/n-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の白色粉末 (19.6 mg, 10.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.45 (1H, s), 8.77 (2H, s), 10.90 (1H, s), 13.15 (1H, s).

例319: 化合物番号319の化合物の製造

(1) 3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

2, 4-チアゾリジンジオン (198.7 mg, 1.69 mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド (0.50 g, 1.63 mmol)、エタノール (5 mL) の混合物に5規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1→2：1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (405.6 mg, 72.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.01 (2H, s), 4.87 (2H, s), 7.84 (1H, s), 7.86 (2H, s).

(2) 5-(5-クロロ-2-ヒドロキシベンジリデン)-3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン (化合物番号 319)

3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン (0.20 g, 0.58 mmol)、ピペリジン (3滴)、酢酸 (3滴) トルエン (5 mL) の混合物を、室温で10分間攪拌し、5-クロロサリチルアルデヒド (92.3 mg, 0.59 mmol) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1→3：2) で精製して、標題化合物の薄黄色粉末 (173.2 mg, 62.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  5.03 (2H, s), 7.00 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, s), 8.05 (2H, s), 8.07 (1H, s), 10.95 (1H, s).

## 例 3 2 0 : 化合物番号 3 2 0 の化合物の製造

3-ヒドロキシ無水フタル酸 (33.5 mg, 0.2 mmol)、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (62 mg, 0.2 mmol)、クロロベンゼン (5 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下、3 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を n-ヘキサン/酢酸エチルで晶析して、標題化合物の白色結晶 (68.5 mg, 85.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.90 (2H, s), 7.19 (1H, dd,  $J = 8.4, 0.6$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J = 7.2, 0.6$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J = 8.4, 7.2$  Hz), 7.75 (1H, brs), 7.82 (1H, brs), 7.86 (2H, s).

## 例 3 2 1 : 化合物番号 3 2 1 の化合物の製造

5-クロロサリチルアルデヒド (150 mg, 1 mmol)、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルヒドラジン (200 mg, 0.9 mmol)、メタノール (5 mL) の混合物を、アルゴン雰囲気下、1 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、メタノールを減圧下留去し、得られた残渣を n-ヘキサン/酢酸エチルで晶析して、標題化合物の白色粉末 (224 mg, 66.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.97 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 7.35 (2H, s), 7.41 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.87 (1H, s), 10.29 (1H, s).

## 例 3 2 2 : 化合物番号 3 2 2 の化合物の製造

原料として、6-ヒドロキシサリチル酸、及び 3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 16 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 86.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.36 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.13 (1H, t,  $J = 8.4$  Hz), 7.79 (1H, s), 8.38 (2H, s),

11.40 (2H, br s), 11.96 (1H, br s).

例323：化合物番号323の化合物の製造

原料として、4-メチルサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：42.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.32 (3H, s) 6.82 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ) 6.84 (1H, s) 7.83 (1H, s) 7.84 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ) 8.47 (2H, s) 10.76 (1H, s) 11.44 (1H, s).

例324：化合物番号324の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-4-ヒドロキシサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：82.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.89 (1H, s) 6.70 (1H, s) 7.69 (2H, s) 7.95 (1H, s) 8.12 (2H, s) 11.62 (1H, s).

例325：化合物番号325の化合物の製造

原料として、4-ヒドロキシサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：29.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.37 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 6.42 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 7.86 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.44 (2H, s), 10.31 (1H, s), 10.60 (1H, s), 11.77 (1H, s).

例326：化合物番号326の化合物の製造

原料として、3,5-ジクロロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメ

チル) アニリンを用いて例 16 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 44.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.85 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 8.42 (2H, s), 11.10 (1H, s).

例 327: 化合物番号 327 の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシサリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 22.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.81 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=8.0, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.35 (1H, dd,  $J=8.0, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 8.46 (2H, s), 9.56 (1H, s), 10.79 (1H, s), 10.90 (1H, brs).

例 328: 化合物番号 328 の化合物の製造

原料として、3-メチルサリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 54.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.22 (3H, s), 6.94 (1H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.84-7.85 (2H, m), 8.47 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.87 (1H, s).

例 329: 化合物番号 329 の化合物の製造

原料として、3-メトキシサリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 34.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 6.94 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J=8.0, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.44

(1H, dd,  $J=8.0, 1.4$  Hz), 7.84 (1H, s), 8.45 (2H, s), 10.82 (1H, s), 10.94 (1H, brs).

例330：化合物番号330の化合物の製造

原料として、5-[(1, 1, 3, 3-テトラメチル) ブチル] サリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：64.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.70 (9H, s), 1.35 (6H, s), 1.72 (2H, s), 6.95 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.50 (1H, dd,  $J=8.0, 2.1$  Hz), 7.83 (1H, s), 7.84 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 8.46 (1H, s), 10.77 (1H, s), 11.20 (1H, s).

例331：化合物番号331の化合物の製造

原料として、3, 5, 6-トリクロロサリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：26.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.88 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.33 (2H, s), 10.88 (1H, s), 11.36 (1H, s).

例332：化合物番号332の化合物の製造

原料として、3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] サリチル酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.34 (9H, s), 1.40 (9H, s), 7.49 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.91 (1H, s), 8.40 (2H, s), 10.82 (1H, s), 12.44 (1H, s).

## 例 3 3 3 : 化合物番号 3 3 3 の化合物の製造

原料として、6-フルオロサリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 3 5 . 9 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  6. 7 3-6. 8 2 (2H, m), 7. 3 2 (1H, d d d,  $J=1. 4, 8. 5, 15. 3 \text{ Hz}$ ), 7. 8 3 (1H, s), 8. 3 9 (2H, s), 10. 5 0 (1H, d,  $J=1. 4 \text{ Hz}$ ), 11. 1 1 (1H, s).

## 例 3 3 4 : 化合物番号 3 3 4 の化合物の製造

原料として、3-クロロサリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 6 1 . 3 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7. 0 5 (1H, d d,  $J=7. 6, 8. 0 \text{ Hz}$ ), 7. 6 9 (1H, d d,  $J=1. 4, 13. 3 \text{ Hz}$ ), 7. 9 0 (1H, s), 7. 9 3 (1H, d d,  $J=1. 4, 8. 0 \text{ Hz}$ ), 8. 4 4 (2H, s), 11. 0 1 (1H, s), 11. 9 2 (1H, b r. s).

## 例 3 3 5 : 化合物番号 3 3 5 の化合物の製造

原料として、4-メトキシサリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 1 4 . 2 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3. 8 1 (3H, s), 6. 5 4 (1H, d,  $J=2. 5 \text{ Hz}$ ), 6. 6 1 (1H, d d,  $J=2. 5, 8. 8 \text{ Hz}$ ), 7. 8 3 (1H, s), 7. 9 5 (1H, d,  $J=8. 8 \text{ Hz}$ ), 8. 4 5 (2H, s), 10. 6 9 (1H, s), 11. 8 9 (1H, s).

## 例 3 3 6 : 化合物番号 3 3 6 の化合物の製造

原料として、6-メトキシサリチル酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 1 6 と同様な操作を行い、標題化合物を得た。



収率：63.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.24 (3H, s), 6.03 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 6.05 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 6.71 (1H, dd,  $J=8.2, 8.5\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, s), 7.88 (2H, s), 9.67 (1H, s), 10.31 (1H, s)

例337：化合物番号337の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号88)、及びメタンスルホニルクロリドを用いて例91と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：22.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.93 (3H, s), 7.02 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, dd,  $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, s), 8.46 (2H, s), 9.48 (1H, s), 10.85 (1H, s), 11.15 (1H, s).

例338：化合物番号338の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号88)、及びベンゼンスルホニルクロリドを用いて例91と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.89 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.51-7.64 (4H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 7.81 (1H, s), 8.42 (2H, s), 10.03 (1H, s), 10.87 (1H, s), 11.13 (1H, brs).

例339：化合物番号339の化合物の製造

原料として、5-アミノ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号88)、及びアセチルクロリドを用いて例91と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.02 (3H, s), 6.97 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.46 (2H, s), 9.90 (1H, s), 10.85 (1H, s), 10.94 (1H, s).

例340：化合物番号340の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-5-スルファモイルベンズアミド(例87(2)の化合物)を用いて例80(5)と同様な操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.17 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.31 (2H, s), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.47 (2H, s), 10.95 (1H, s), 11.90 (1H, s).

例341：化合物番号341の化合物の製造

原料として、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：46.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.36-7.41 (2H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.79 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=0.6\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.51 (2H, s), 10.98 (1H, s), 11.05 (1H, s).

例342：化合物番号342の化合物の製造

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：30.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.27 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.32–7.38 (1H, m), 7.45–7.50 (1H, m), 7.72 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.82–7.93 (3H, m), 8.50 (1H, s), 10.28 (1H, s), 11.07 (1H, brs).

例343：化合物番号343の化合物の製造

(1) 4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフエン-2-カルボン酸

4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフエン-2-カルボン酸 メチルエステル (500mg, 2.1mmol)、水酸化ナトリウム (261mg, 6.3mmol) のメタノール/水 (2.5mL+2.5mL) 混合溶液を2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、2規定塩酸を加えpHを1とした後、酢酸エチル (50mL) で希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、標題化合物の赤褐色粉末 (326mg, 69.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.05 (1H, brs), 7.40 (1H, s).

(2) 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チオフエン-2-カルボキサミド (化合物番号343)

原料として、4-ブロモ-3-ヒドロキシチオフエン-2-カルボン酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：82.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42 (1H, s), 7.67 (1H, brs), 7.78 (1H, brs), 8.11 (2H, s), 9.91 (1H, brs).

例344：化合物番号344の化合物の製造

原料として、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート、及びオキシインドールを用いて例28と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.98 (2H, s), 7.22 (1H, t d,  $J=7.8, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.33–7.40 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.38 (2H, s), 11.00 (1H, s).

例345: 化合物番号345の化合物の製造

原料として、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネート、及び5-クロロオキシインドールを用いて例28と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 31.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.99 (2H, s), 7.41 (1H, d,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.38 (2H, s), 10.93 (1H, s).

例346: 化合物番号346の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-ブロモ-5- (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 37.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, s), 10.69 (1H, s), 11.42 (1H, s).

例347: 化合物番号347の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 68.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.85 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.$

7 Hz), 7.61 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 10.57 (1H, s), 11.53 (1H, s).

例348：化合物番号348の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-モルホリノー5-（トリフルオロメチル）アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：64.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.90 (4H, m), 3.84 (4H, m), 7.15 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.48 (2H, s), 7.50 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.7$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J = 2.7$  Hz), 8.91 (1H, s), 11.24 (1H, s), 12.05 (1H, s).

例349：化合物番号349の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブロモ-5-（トリフルオロメチル）アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.10 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.1$  Hz), 7.53 (1H, dd,  $J = 8.7, 3.0$  Hz), 7.97-7.99 (2H, m), 8.81 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 11.03 (1H, s), 12.38 (1H, s).

例350：化合物番号350の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-5-トリフルオロメチル安息香酸メチルエステルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.91 (3H, s), 7.02 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 7.43 (1H, dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.13 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.36 (1H, s), 11.52 (1H, s).

例351：化合物番号351の化合物の製造

5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3-メトキシカルボニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号350; 105mg, 0.281mmol)、メタノール(2.5mL)の混合物に2規定水酸化ナトリウム水溶液(0.6mL)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて洗浄した。水層に希塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水にて順次洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテルで結晶化して、標題化合物の白色固体(100mg, 99.0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.59 (1H, s), 10.78 (1H, s), 11.48 (1H, s).

#### 例352: 化合物番号352の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2-ナフチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 89.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.94 (1H, d,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.25-7.41 (4H, m), 7.48-7.57 (3H, m), 7.81 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.72 (1H, s), 8.83 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 11.70 (1H, s).

#### 例353: 化合物番号353の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.78 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.33–7.38 (3H, m), 7.42 (1H, dd,  $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, br s), 8.82 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 11.65 (1H, s).

例354：化合物番号354の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-[(4-トリフルオロメチル)ピペリジノ]-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：60.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.85–2.05 (2H, m), 2.15 (2H, d,  $J=10.9\text{ Hz}$ ), 2.28 (1H, m), 2.82 (2H, t,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 3.16 (2H, d,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.42 (2H, m), 7.50 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, s), 9.60 (1H, s), 11.94 (1H, s)

例355：化合物番号355の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：94.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.58 (2H, q,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 6.99–7.05 (2H, m), 7.41–7.50 (3H, m), 8.63 (1H, br s), 8.79 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 11.59 (1H, s).

例356：化合物番号356の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(2-メトキシフェノキシ)-5-

ー (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：80.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3.74 (3H, s), 6.70 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=1.5, 7.8\text{ Hz}$ ), 7.24-7.39 (4H, m), 7.49 (1H, dd,  $J=3.0, 8.7\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.92 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 11.36 (1H, s), 12.18 (1H, s).

例 357 : 化合物番号 357 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2- (4-クロロ-3, 5-ジメチルフェノキシ) -5- (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：91.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.34 (6H, s), 7.03 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.11 (2H, s), 7.43-7.47 (1H, m), 7.48 (1H, dd,  $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.94 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 11.25 (1H, s), 12.12 (1H, s).

例 358 : 化合物番号 358 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2-ピペリジノ-5- (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.68-1.72 (2H, m), 1.80-1.88 (4H, m), 2.89 (4H, t,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.39-7.43 (2H, m), 7.55 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, d,  $J=1.$



8 Hz), 9.71 (1H, s), 12.05 (1H, s)

例359：化合物番号359の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.33 (3H, s), 6.93 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, dd,  $J=0.5, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.12 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.29 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, ddd,  $J=0.8, 2.7, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, dd,  $J=0.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.94 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 11.29 (1H, s), 12.15 (1H, s).

例360：化合物番号360の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：74.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.01 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.43-7.48 (2H, m), 7.50 (2H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, dd,  $J=0.5, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.92 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 11.20 (1H, s), 12.10 (1H, s).

例361：化合物番号361の化合物の製造

原料として、5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[3,5-ビス(メトキシカルボニル)フェニル]ベンズアミド(化合物番号170)を用いて例351と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：89.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, t,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.57 (2H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 10.67 (1H, s), 11.64 (1H, s).

例362：化合物番号362の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチル-5-[(1-メチル)エチル]アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：19.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 2.30 (3H, s), 2.87-2.96 (1H, m), 7.00 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, dd,  $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, s), 7.71 (1H, s), 11.99 (1H, s).

例363：化合物番号363の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ジエトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.41 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.97 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 4.06 (2H, q,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 6.61 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 10.96 (1H, s), 11.91 (1H, s).

## 例364：化合物番号364の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジメチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：90. 5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2. 28 (3H, s), 2. 35 (3H, s), 6. 99 (1H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 02 (1H, brs), 7. 15 (1H, d,  $J=7. 7\text{ Hz}$ ), 7. 40 (1H, dd,  $J=8. 8, 2. 5\text{ Hz}$ ), 7. 45 (1H, brs), 7. 49 (1H, d,  $J=2. 5\text{ Hz}$ ) 7. 70 (1H, br), 11. 96 (1H, brs).

## 例365：化合物番号365の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-クロロ-2-シアノアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：90. 0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7. 09 (1H, d,  $J=9. 0\text{ Hz}$ ), 7. 53 (1H, dd,  $J=8. 7, 3. 0\text{ Hz}$ ), 7. 82 (1H, dd,  $J=8. 7, 2. 4\text{ Hz}$ ), 7. 95 (1H, d,  $J=3. 0\text{ Hz}$ ), 8. 07 (1H, d,  $J=2. 4\text{ Hz}$ ), 8. 36 (1H, d,  $J=9. 0\text{ Hz}$ ), 11. 11 (1H, s), 12. 36 (1H, s).

## 例366：化合物番号366の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(N, N-ジエチルスルファモイル)-2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44. 8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1. 17 (6H, t,  $J=7. 3\text{ Hz}$ ), 3. 29 (4H, q,  $J=7. 3\text{ Hz}$ ), 4. 05 (3H, s), 7. 00 (2H, dd,  $J=2. 3, 8. 9\text{ Hz}$ ), 7. 41 (1H, dd,  $J=2. 3, 8. 9\text{ Hz}$ ), 7. 48 (1H, d,  $J=2. 6\text{ Hz}$ ), 7. 65 (1H, dd,  $J=2. 3, 8.$

6 Hz), 8.56 (1H, br. s), 8.84 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 11.82 (1H, s).

例367：化合物番号367の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-ニトロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.43 (1H, dd,  $J=2.6, 8.6$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.99 (1H, dd,  $J=3.0, 8.9$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 9.51 (1H, d,  $J=2.6$  Hz)

例368：化合物番号368の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-(*N*-フェニルカルバモイル)-2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.99 (3H, s), 7.09 (2H, dd,  $J=6.6, 6.9$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.35 (2H, dd, 6.9, 7.3 Hz), 7.49 (1H, d,  $J=2.3, 8.9$  Hz), 7.77 (3H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.00 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.17 (1H, s), 10.91 (1H, s), 12.11 (1H, s).

例369：化合物番号369の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,5-ジメトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.82 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.66 (1H, dd,  $J=3.0, 8.9$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J=$

2. 6, 8. 9 Hz), 7. 47 (1H, d,  $J=2. 6$  Hz), 8. 08 (1H, d,  $J=3. 0$  Hz), 8. 60 (1H, br. s), 12. 03 (1H, s).

例370：化合物番号370の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アセチルアミノ-2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：16. 9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2. 01 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 7. 03 (2H, t,  $J=9. 6$  Hz), 7. 49 (2H, dd,  $J=8. 9, 9. 2$  Hz), 7. 96 (1H, s), 8. 51 (1H, s), 9. 87 (1H, s), 10. 82 (1H, s), 12. 03 (1H, d,  $J=4. 0$  Hz).

例371：化合物番号371の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-メトキシ-2-メチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：100%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  2. 29 (3H, s), 3. 82 (3H, s), 6. 75 (1H, dd,  $J=2. 6, 8. 2$  Hz), 7. 00 (1H, d,  $J=8. 9$  Hz), 7. 16 (1H, d,  $J=8. 6$  Hz), 7. 38 (1H, d, 2. 3 Hz), 7. 41 (1H, dd,  $J=2. 3, 8. 9$  Hz), 7. 48 (1H, d,  $J=2. 3$  Hz), 7. 70 (1H, br. s), 11. 92 (1H, s).

例372：化合物番号372の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジブトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73. 9%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  0. 98 (3H, t,  $J=7. 2$  Hz), 1. 05 (3H, t,  $J=7. 2$  Hz), 1. 44-1. 65 (4H, m), 1. 72-1. 79 (2H, m), 1. 81-1. 91 (2H, m), 3. 97 (2H, t,  $J=6. 3$  Hz), 4. 07 (2H, t,  $J=6. 3$  Hz), 6. 64 (1H, d

d,  $J=9.0$ ,  $3.0\text{ Hz}$ ),  $6.85$  ( $1\text{H}$ , d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ),  $6.99$  ( $1\text{H}$ , d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ),  $7.39$  ( $1\text{H}$ , dd,  $J=8.7$ ,  $2.4\text{ Hz}$ ),  $7.44$  ( $1\text{H}$ , d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ),  $8.08$  ( $1\text{H}$ , d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ),  $8.76$  ( $1\text{H}$ , s),  $12.08$  ( $1\text{H}$ , s).

例 373 : 化合物番号 373 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2, 5-ジイソペンチルオキシシアニンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 :  $59.7\%$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$   $0.97$  ( $6\text{H}$ , d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $1.03$  ( $6\text{H}$ , d,  $6.6\text{ Hz}$ ),  $1.64-1.98$  ( $6\text{H}$ , m),  $3.99$  ( $2\text{H}$ , t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $4.09$  ( $2\text{H}$ , t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ),  $6.63$  ( $1\text{H}$ , dd,  $J=8.7$ ,  $3.0\text{ Hz}$ ),  $6.85$  ( $1\text{H}$ , d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ),  $6.98$  ( $1\text{H}$ , d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ),  $7.38$  ( $1\text{H}$ , dd,  $J=9.0$ ,  $2.4\text{ Hz}$ ),  $7.43$  ( $1\text{H}$ , d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ),  $8.09$  ( $1\text{H}$ , d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ),  $8.75$  ( $1\text{H}$ , s),  $12.08$  ( $1\text{H}$ , s).

例 374 : 化合物番号 374 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 5-カルバモイル-2-メトキシアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 :  $31.2\%$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$   $4.86$  ( $3\text{H}$ , s),  $6.93$  ( $1\text{H}$ , d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ),  $7.18$  ( $1\text{H}$ , d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ),  $7.35$  ( $1\text{H}$ , dd,  $J=3.0$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ),  $7.47$  ( $1\text{H}$ , dd,  $J=2.0$ ,  $8.6\text{ Hz}$ ),  $8.00$  ( $1\text{H}$ , d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ),  $8.80$  ( $1\text{H}$ , d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ).

例 375 : 化合物番号 375 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 5-[(1, 1-ジメチル)プロピル]-2-フェノキシアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.69 (3H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 1.29 (6H, s), 1.64 (2H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, dd,  $J=1.7, 7.6\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, dt,  $J=1.7, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, dt,  $J=1.7, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.40-7.31 (4H, m), 8.42 (1H, dd,  $J=2.0, 7.9\text{ Hz}$ ), 8.53 (1H, br. s), 11.94 (1H, s).

例376：化合物番号376の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ヘキシルオキシ-5-(メチルスルホニル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：33.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.92 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.40-1.59 (6H, m), 1.90-2.01 (2H, m), 3.09 (3H, s), 4.22 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.40-7.43 (2H, m), 7.73 (1H, dd,  $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$ ), 8.74 (1H, br s), 8.99 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 11.76 (1H, s).

例377：化合物番号377の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3'-アミノ-2,2,4'-トリメチルプロピオフェノンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：44.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.38 (9H, s), 2.38 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, dd,  $J=7.9, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, br s), 8.11 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 11.82 (1H, s).

## 例 378 : 化合物番号 378 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-メトキシ-2-(1-ピロリル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 53.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.46 (3H, s), 6.51-6.52 (2H, m), 6.82-6.85 (3H, m), 6.93 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, dd,  $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 8.29 (1H, s), 11.86 (1H, br. s).

## 例 379 : 化合物番号 379 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-クロロ-2-トシルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 8.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.38 (3H, s), 7.02 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.25-7.31 (3H, m), 7.46 (1H, dd,  $J=2.6, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.68 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.56 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 10.75 (1H, s), 11.70 (1H, s).

## 例 380 : 化合物番号 380 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-5-トシルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 43.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.38 (3H, s), 7.02 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, dd,  $J=2.0, 6.6\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.68 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.73 (2H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.56 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ),



10.73 (1H, s), 11.71 (1H, s).

例381：化合物番号381の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-フルオロ-5-(メチルスルホニル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：28.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.12 (3H, s), 7.03 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=8.6, 10.2\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, ddd,  $J=2.3, 4.6, 8.6\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, s), 8.98 (1H, dd,  $J=2.3, 7.7\text{ Hz}$ ), 11.33 (1H, br s).

例382：化合物番号382の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-フェノキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.98 (3H, s), 6.80 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.95-7.00 (3H, m), 7.04-7.09 (1H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.38 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 8.61 (1H, br s), 11.92 (1H, s).

例383：化合物番号383の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-メチルビフェニルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：47.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.33 (3H, s), 7.06 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43-7.52 (4H, m), 7.64-7.67 (2H,

m), 8.04 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 10.40 (1H, s), 12.22 (1H, s).

例384：化合物番号384の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチルベンジル)-2-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：89.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.72 (6H, s), 3.93 (3H, s), 6.83 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.93 (1H, dd,  $J=2.6, 8.8$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.15-7.20 (1H, m), 7.25-7.28 (4H, m), 7.36 (1H, dd,  $J=2.6, 8.8$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 8.51 (1H, s), 12.04 (1H, s).

例385：化合物番号385の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-ホルホルノ-2-ニトロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：4.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.46-3.52 (4H, m), 3.85-3.94 (4H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=2.9, 8.8$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J=2.6, 8.8$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 10.70 (1H, s), 11.43 (1H, s)

例386：化合物番号386の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-フルオロ-2-(1-イミダゾリ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：33.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.99 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.

1.2-7.19 (2H, m), 7.42-7.51 (3H, m), 7.89 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J=1.1$  Hz), 8.34 (1H, dd,  $J=11.4, 2.8$  Hz), 10.39 (1H, s), 11.76 (1H, br s).

例387：化合物番号387の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブチル-5-ニトロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：15.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.99 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.39-1.51 (2H, m), 1.59-1.73 (2H, m), 2.71-2.79 (2H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.41-7.49 (3H, m), 7.92 (1H, s), 8.07 (1H, dd,  $J=2.3, 8.4$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 11.51 (1H, s).

例388：化合物番号388の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-[(1,1-ジメチル)プロピル]-2-ヒドロキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：36.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.70 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.28 (6H, s), 1.63 (2H, q,  $J=7.4$  Hz), 6.97 (1H, d,  $J=6.3$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.08 (1H, s), 7.14 (1H, dd,  $J=2.5, 8.6$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.42 (1H, dd,  $J=2.5, 8.8$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 8.28 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例389：化合物番号389の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メトキシ-5-メチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：74.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.27 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.90 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.79 (1H, s), 12.03 (1H, s).

例390：化合物番号390の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 5-ジフルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：81.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98–7.07 (1H, m), 7.07 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.37–7.49 (1H, m), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.15–8.22 (1H, m), 10.83 (1H, s), 12.25 (1H, s).

例391：化合物番号391の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ジフルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：82.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.00 (1H, tt,  $J=9.3, 2.1$ ), 7.03 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=7.5, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 10.63 (1H, s), 11.43 (1H, brs).

例392：化合物番号392の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル (化合物

番号197)を用いて例82と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 85.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.44 (9H, s), 7.00 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.83 (1H, brs), 12.04 (1H, brs), 12.98 (1H, brs).

例393: 化合物番号393の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4-フェニルチアゾール-5-酢酸 メチルエステルを用いて例195(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。(本化合物は、例203(1)の化合物である。)

収率: 32.1%

mp 288.5-229.5°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.66 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, brt,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.56-7.61 (3H, m), 8.07 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.85 (1H, brs), 11.98 (1H, brs).

例394: 化合物番号394の化合物の製造

2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル(化合物番号209)を用いて例82と同様の操作を行い、標題化合物を得た。(本化合物は、例212(1)の化合物である。)

収率: 67.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.00 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.42-7.44 (3H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.70-7.72 (2H, m), 8.04 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 12.31 (1H, brs), 12.99 (1H, brs).

## 例 395 : 化合物番号 395 の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール

3', 5'-ビス(トリフルオロメチル)アセトフェノン (0.51 g, 2.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド (753 mg, 2 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣にエタノール (5 mL)、チオウレア (152 mg, 2 mmol) を加え、30 分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製、n-ヘキサンで懸濁洗浄して、標題化合物の薄黄白色結晶 (520.1 mg, 83.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.03 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.23 (2H, s).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-{4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド (化合物番号 395) 5-クロロサリチル酸 (172.6 mg, 1 mmol)、2-アミノ-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール (312.2 mg, 1 mmol)、三塩化リン (44  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol)、モノクロロベンゼン (5 mL) の混合物を 4 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1 $\rightarrow$ 2:1) で精製して、標題化合物の淡黄白色粉末 (109.8 mg, 23.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.

5.3 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.07 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.60 (2H, s), 11.77 (1H, s), 12.23 (1H, s).

例396：化合物番号396の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノピリジンをを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.42 (1H, ddd,  $J=9.0, 4.8, 0.6$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=8.7, 5.7$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.15 (1H, ddd,  $J=8.4, 2.4, 1.5$  Hz), 8.35 (1H, dd,  $J=7.8, 1.5$  Hz), 8.86 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 10.70 (1H, s).

例397：化合物番号397の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-6-ブロモピリジンをを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.51 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.82 (1H, t,  $J=7.5$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 10.95 (1H, s), 11.97 (1H, s).

例398：化合物番号398の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-5-クロロ-N-(ピリダジン-2-イル)ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び2-アミノピリダジンをを用いて例198(3)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：19.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.42 (3H, s), 7.19 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.28 (1H, dd,  $J=2.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 8.42 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.09 (1H, s), 9.66 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(ピリダジン-2-イル) ベンズアミド (化合物番号398)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ-N-(ピリダジン-2-イル) ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：72.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.44-8.47 (2H, m), 9.49 (1H, s), 10.99 (1H, s), 12.04 (1H, s).

例399：化合物番号399の化合物の製造

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-ブロモピリミジンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：10.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 8.86 (2H, s), 11.09 (1H, s), 11.79 (1H, s).

例400：化合物番号400の化合物の製造

原料として、2-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ-4-フェニルチアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号394)、及びプロピルアミンを用いて例212(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.1%



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.82 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.39–1.51 (2H, m), 3.13 (2H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.40–7.48 (3H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.68–7.72 (2H, m), 8.06 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 11.87 (1H, brs), 12.14 (1H, brs).

例401: 化合物番号401の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチルー3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 15.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.49 (3H, s), 7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 8.60 (1H, s), 10.69 (1H, brs), 12.07 (1H, brs).

例402: 化合物番号402の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-クロロー3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 66.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.69 (1H, s), 11.49 (1H, s).

例403: 化合物番号403の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-イソプロピルー2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 33.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.24 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.97–3.06 (1H, m), 7.06 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 7.62 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 10.67 (1H, s), 12.21 (1H, s).

例404: 化合物番号404の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 68.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.46–7.51 (2H, m), 7.62 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 8.21 (1H, s), 10.64 (1H, s), 11.58 (1H, brs).

例405: 化合物番号405の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 18.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.46 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 8.88 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 12.19 (1H, s), 12.25 (1H, s).

例406: 化合物番号406の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 22.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.

5.5 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.10 (2H, s), 10.62 (1H, s), 11.88 (1H, s).

例407：化合物番号407の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-シアノ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：55.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.80 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.17 (2H, s), 8.43 (1H, s), 10.94 (1H, s), 11.34 (1H, s).

例408：化合物番号408の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：81.2%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.85-7.94 (3H, m), 8.31 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 10.67 (1H, s), 11.48 (1H, s).

例409：化合物番号409の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：41.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.93-7.97 (3H, m), 8.21 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 10.81 (1H, s), 12.28 (1H, s).

例410：化合物番号410の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：17.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.10 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=9.0, 1.8\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 11.05 (1H, s), 12.40 (1H, s).

#### 例411：化合物番号411の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：36.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.06 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, td,  $J=8.7, 3.3\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, dd,  $J=8.7, 5.1\text{Hz}$ ), 10.67 (1H, s), 12.20 (1H, s).

#### 例412：化合物番号412の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-イソプロピルオキシ-2-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：39.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.29 (6H, d,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.67-4.79 (1H, m), 7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 10.50 (1H, s), 12.

1.8 (1H, s).

例413：化合物番号413の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 4-ジメトキシ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：19.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.93 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.70 (1H, s), 6.98 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, br s), 8.54 (1H, s), 11.92 (1H, s).

例414：化合物番号414の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 4-ジフルオロ-5-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：66.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.06 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, t,  $J=10.7\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 8.64 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 10.78 (1H, s), 12.37 (1H, br s).

例415：化合物番号415の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-シアノ-2-(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：24.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.06 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 8.17 (1H, dd,  $J=1.8, 8.9\text{ Hz}$ ), 8.31 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 11.16 (1H, s), 12.45 (1H, br s).

例416：化合物番号416の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-クロロ-2-(4-クロロベンゼンスルホニル)-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：8.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.98 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.22 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, dd,  $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.80 (1H, s), 1.42 (1H, s).

例417：化合物番号417の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-クロロ-2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：22.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, s), 9.13 (1H, s), 12.38 (1H, br s), 12.45 (1H, s).

例418：化合物番号418の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,3-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：21.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dt,  $J=1.8, 7.7\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 11.02 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 12.32 (1H, s).

## 例 4 1 9 : 化合物番号 4 1 9 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 4, 4'-ジアミノ-2, 2'-ビス(トリフルオロメチル)ビフェニルを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 3 5 . 9 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7. 0 5 (2H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 3 9 (2H, d,  $J=8. 5\text{ Hz}$ ), 7. 4 9-7. 5 1 (2H, m), 7. 9 1 (2H, d,  $J=2. 5\text{ Hz}$ ), 7. 9 9 (2H, dd,  $J=2. 0, 8. 5\text{ Hz}$ ), 8. 3 1 (2H, d,  $J=1. 9\text{ Hz}$ ), 10. 7 1 (2H, s), 11. 5 4 (2H, s).

## 例 4 2 0 : 化合物番号 4 2 0 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 4 2 . 5 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7. 0 8 (1H, d,  $J=8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 5 3 (1H, dd,  $J=2. 9, 8. 8\text{ Hz}$ ), 7. 8 9 (1H, d,  $J=2. 6\text{ Hz}$ ), 10. 6 5 (1H, br. s), 11. 7 6 (1H, br. s).

## 例 4 2 1 : 化合物番号 4 2 1 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3'-アミノアセトアニリドを用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 2 2 . 4 %

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  2. 0 5 (3H, s), 7. 0 1 (1H, d,  $J=8. 7\text{ Hz}$ ), 7. 2 4-7. 3 9 (3H, m), 7. 4 7 (1H, dd,  $J=9. 0, 3. 0\text{ Hz}$ ), 7. 9 7 (1H, d,  $J=3. 0\text{ Hz}$ ), 8. 0 3 (1H, s), 10. 0 1 (1H, s), 10. 4 1 (1H, s), 11. 8 7 (1H, s).

## 例 4 2 2 : 化合物番号 4 2 2 の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-5-クロロ-N-(3-カルバモイルフェニル) ベンズ  
アミド

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び3-アミノベンズアミ  
ドを用いて例 2 4 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 15.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.33 (3H, s), 5.89 (1H, br s),  
6.31 (1H, br s), 7.14 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.42-  
7.49 (2H, m), 7.55-7.58 (1H, m), 7.80 (1H, d,  
 $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, s),  
8.71 (1H, s).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-カルバモイルフェニル) ベンズ  
アミド (化合物番号 4 2 2)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ-N-(3-カルバモイルフェニル)  
ベンズアミドを用いて例 2 (2) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 76.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.  
40 (1H, br s), 7.45 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H,  
dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.62-7.65 (1H, m), 7.86-  
7.89 (1H, m), 7.98-7.99 (2H, m), 8.15 (1H, t,  
 $J=1.8\text{ Hz}$ ), 10.51 (1H, s), 11.85 (1H, s).

## 例 4 2 3 : 化合物番号 4 2 3 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-N-メチルベンズアミド  
を用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 19.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.79 (3H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 7.  
03 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.43-7.51 (2H, m), 7.59



(1H, dt,  $J=8.1, 1.5$  Hz), 7.87 (1H, ddd,  $J=8.1, 2.1, 0.9$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.15 (1H, t,  $J=1.8$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J=4.2$  Hz), 10.52 (1H, s), 11.84 (1H, s).

例424：化合物番号424の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 6-ジイソプロピルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：52.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.14 (12H, s), 2.96–3.13 (2H, m), 7.16 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J=8.4, 6.6$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 10.09 (1H, s), 12.40 (1H, s).

例425：化合物番号425の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58.6%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.29 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 10.35 (1H, s), 11.94 (1H, s).

例426：化合物番号426の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 6-ジメチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.6%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.19 (6H, s), 7.01 (1H, d,

$J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.15–7.16 (2H, m), 7.50 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.07 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.03 (1H, s), 10.10 (1H, s), 12.29 (1H, s).

例427：化合物番号427の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 4-ジメチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：68.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.20 (3H, s), 2.23 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.40–7.47 (2H, m), 7.47 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.29 (1H, s), 11.97 (1H, br s).

例428：化合物番号428の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 4, 6-トリメチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.14 (6H, s), 2.26 (3H, s), 6.95 (2H, s), 7.00 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.03 (1H, s), 12.37 (1H, s).

例429：化合物番号429の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：41.4%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  7.00 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.40–7.48 (3H, m), 7.51 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, s), 7.94 (1H, s), 11.

6.6 (1H, s).

例430：化合物番号430の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ベンジルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：93.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.08 (2H, s), 6.56 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.20–7.46 (9H, m), 7.53 (1H, br s), 7.85 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 12.01 (1H, br s).

例431：化合物番号431の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：20.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.39 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.54 (1H, s), 11.78 (1H, s).

例432：化合物番号432の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：60.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48–7.54 (2H, m), 7.75 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.44 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 10.93 (1H, s), 12.31 (1H, s).

例433：化合物番号433の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(tert-ブチル)アニリンを

用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：69.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.29 (9H, s), 7.01 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.39 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=8.7$ , 2.7 Hz), 7.61 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.37 (1H, s), 11.96 (1H, s).

例434：化合物番号434の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 3-ジメチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：79.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.14 (3H, s), 2.29 (3H, s), 7.03 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.06-7.15 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 8.05 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 10.32 (1H, s), 12.28 (1H, s).

例435：化合物番号435の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アミノインダンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：80.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.98-2.08 (2H, m), 2.81-2.89 (4H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=8.0$ , Hz), 7.42 (1H, dd,  $J=8.0$ , 1.9 Hz), 7.48 (1H, dd,  $J=8.8$ , 2.8 Hz), 7.60 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=2.8$ , Hz), 10.34 (1H, s), 12.00 (1H, brs).

例436：化合物番号436の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2, 4-ジメチルアニリンを用いて例

16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：37.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 7.03 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, s), 7.49 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.24 (1H, s), 12.25 (1H, s).

例437：化合物番号437の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-イソプロピルオキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：21.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.36 (6H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.52-4.64 (1H, m), 6.75 (1H, ddd,  $J=8.4, 2.4, 0.9\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, ddd,  $J=8.1, 2.1, 0.9\text{ Hz}$ ), 7.25-7.31 (3H, m), 7.39 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s).

例438：化合物番号438の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,6-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：10.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.05 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=8.7, 7.8\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.52 (1H, s), 12.01 (1H, s).

例439：化合物番号439の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-イソプロピルオキシアニリンを用

いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：76.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.26 (6H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 4.52–4.64 (1H, m), 6.93 (2H, dt,  $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (2H, dt,  $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 10.36 (1H, s), 11.83 (1H, br s).

例440：化合物番号440の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ブロモ-2- (トリフルオロメトキシ) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.01 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.42–7.52 (4H, m), 8.23 (1H, s), 8.31 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 11.35 (1H, s).

例441：化合物番号441の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ブチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.89 (3H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 1.27–1.36 (6H, m), 1.56–1.64 (2H, m), 2.61 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.21 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.44–7.49 (3H, m), 7.80 (1H, s), 11.96 (1H, s).

例442：化合物番号442の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-メチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.38 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.03 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.25–7.40 (4H, m), 7.48 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, br s), 1.92 (1H, br s).

例443: 化合物番号443の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-シクロヘキシルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 90.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.15–1.47 (5H, m), 1.56–1.87 (5H, m), 2.40–2.53 (2H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.21 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.60 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10.36 (1H, s), 11.98 (1H, br s).

例444: 化合物番号444の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ベンジルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 90.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.93 (2H, s), 7.01 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.16–7.32 (7H, m), 7.57 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.61 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.37 (1H, s).

例445: 化合物番号445の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 52.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.08 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.40 (1H, s), 7.52 (1H,

dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 10.93 (1H, s), 12.31 (1H, s).

例446：化合物番号446の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び6-アミノ-1,4-ベンゾジオキサンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：79.7%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.25 (4H, s), 6.86 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 10.27 (1H, s), 11.96 (1H, s).

例447：化合物番号447の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4-ジクロロ-5-(イソプロピルオキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：76.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.35 (6H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.58-4.66 (1H, m), 7.07 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, s), 7.98 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 8.35 (1H, s), 10.94 (1H, s), 12.34 (1H, s).

例448：化合物番号448の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノ-2-クロロベンズニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：57.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=9.0, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,



$J=8.7\text{ Hz}$ ),  $8.19$  (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ),  $10.79$  (1H, s),  $11.38$  (1H, s).

例449：化合物番号449の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：50.6%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$   $7.03$  (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ),  $7.48$  (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ),  $7.60$  (1H, dd,  $J=9.0, 1.5\text{ Hz}$ ),  $7.76$  (1H, dd,  $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$ ),  $7.85$  (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ),  $8.13$  (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ),  $10.61$  (1H, s),  $11.51$  (1H, s).

例450：化合物番号450の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノ-3-メチルベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：80.6%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$   $2.36$  (3H, s),  $7.06$  (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ),  $7.49$  (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ),  $7.71$  (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ),  $7.77$  (1H, s),  $7.95$  (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ),  $8.40$  (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ),  $10.76$  (1H, s),  $12.31$  (1H, brs).

例451：化合物番号451の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,3-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：37.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$   $7.08$  (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ),  $7.40-7.48$  (2H, m),  $7.52$  (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ),  $7.98$  (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ),  $8.40$  (1H, dd,  $J=7.2, 2.$

4 Hz), 11.00 (1H, s), 12.32 (1H, s).

例452：化合物番号452の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.20 (1H, td,  $J=8.1, 1.8$  Hz), 7.40 (1H, td,  $J=8.4, 1.8$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.57 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.40 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8$  Hz), 10.89 (1H, s), 12.27 (1H, s).

例453：化合物番号453の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-イソプロピル-3-メチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：21.6%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  1.23 (6H, d,  $J=6.9$  Hz), 2.36 (3H, s), 3.12 (1H, m), 6.89 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.15-7.40 (5H, m), 7.48 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.83 (1H, br s).

例454：化合物番号454の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-5-[(1,1-ジメチル)プロピル]フェノールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：24.9%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  0.69 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.28 (6H, s), 1.63 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 6.98 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.06 (1H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=2.4$  Hz).

1 Hz), 7.42 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.26 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例455：化合物番号455の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-メチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：64.7%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.28 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.13 (1H, td,  $J=7.5, 1.5$  Hz), 7.22–7.30 (2H, m), 7.50 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 10.32 (1H, s), 12.22 (1H, s).

例456：化合物番号456の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ブチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：82.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.90 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.24–1.36 (2H, m), 1.50–1.60 (2H, m), 2.56 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 10.36 (1H, s), 11.94 (1H, s).

例457：化合物番号457の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-6-クロロベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.7%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.09 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.53 (1H, dd,  $J=9.0, 3.0$

H z), 7.76 (1H, t,  $J=8.7$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 11.17 (1H, s), 12.39 (1H, s).

例458：化合物番号458の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-5-メチルベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：9.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.48 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J=8.0, 0.9$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 8.22 (1H, s), 8.54 (1H, br s), 11.25 (1H, br s).

例459：化合物番号459の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ベンジルオキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：26.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  5.11 (2H, s), 6.99–7.05 (3H, m), 7.33–7.49 (6H, m), 7.60 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 10.33 (1H, s), 12.02 (1H, s).

例460：化合物番号460の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノ-2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキサールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：66.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.05 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.31–7.32 (2H, m), 7.51 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8$  Hz),

7.70 (1H, dd,  $J=5.6, 3.8$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 10.59 (1H, s), 12.05 (1H, brs).

例461：化合物番号461の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アミノ-2, 2, 3, 3-テトラフルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.99–7.03 (2H, m), 7.21–7.27 (2H, m), 7.45 (1H, dd,  $J=8.9, 2.5$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 8.13 (1H, s), 11.44 (1H, s).

例462：化合物番号462の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)スルファニルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：52.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=2.9, 8.8$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J=2.6, 8.8$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 10.70 (1H, s), 11.43 (1H, s).

例463：化合物番号463の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：68.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.07 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J=2.6, 8.8$  Hz), 7.85–7.89 (1H, m), 7.93 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=2.9$  Hz),

8.67 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 11.92 (1H, s), 12.14 (1H, s).

例464：化合物番号464の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-アミノ-2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.42-7.43 (2H, m), 7.48 (1H, dd,  $J=8.8, 2.5$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 10.54 (1H, s), 11.69 (1H, s).

例465：化合物番号465の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-ベンジルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：66.4%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  3.99 (2H, s), 6.97 (1H, d,  $J=9.1$  Hz), 7.06 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.18-7.48 (8H, m), 7.37 (1H, dd,  $J=9.1, 2.5$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.80 (1H, br s), 11.88 (1H, s).

例466：化合物番号466の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ニトロ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.9%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.33 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 7.49 (1H, dd,  $J=2.9, 8.8$  Hz), 7.97-8.00 (2H, m), 10.37 (1H, s), 12.15 (1H, s).

## 例 467 : 化合物番号 467 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2, 3, 5-トリフルオロアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 54.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7.06 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.28-7.37 (1H, m), 7.51 (1H, dd,  $J=2.6, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.92 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.98-8.04 (1H, m), 10.93 (1H, s), 12.27 (1H, br. s)

## 例 468 : 化合物番号 468 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 4'-アミノベンゾ-15-クラウン-5 を用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 45.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.74-3.77 (8H, m), 3.90-3.92 (4H, m), 4.10-4.15 (4H, m), 6.83 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 6.96-6.99 (2H, m), 7.24 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 7.36 (1H, dd,  $J=2.5, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, s), 8.06 (1H, br. s), 11.92 (1H, s).

## 例 469 : 化合物番号 469 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 4-ブロモ-2-フルオロアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 45.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7.05 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.43-7.53 (2H, m), 7.64-7.71 (1H, m), 7.94 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, dd,  $J=8.4, 8.8\text{ Hz}$ ), 10.70 (1H, s), 12.16 (1H, s).

## 例 470 : 化合物番号 470 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 2, 4-ビス (メタンスルホニル) ア

ニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：7.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.13 (3H, s), 3.21 (3H, s), 7.04 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=2.2, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, dd,  $J=2.4, 9.0\text{ Hz}$ ), 8.56 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.91 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 10.96 (1H, s), 11.57 (1H, s).

例471：化合物番号471の化合物の製造

5-クロロサリチル酸 (87 mg, 0.5 mmol)、2,2-ビス(3-アミノ-4-メチルフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン (363 mg, 1 mmol)、三塩化リン (44  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol)、トルエン (4 mL) の混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製して、標題化合物の白色 (16 mg, 4.9%) を得た。(後述する例529、化合物番号529の化合物を副生成物として得た。)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.34 (6H, s), 7.04 (4H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.39 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.48 (2H, dd,  $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.96 (2H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 8.19 (2H, s), 10.44 (2H, s), 12.17 (2H, s).

例472：化合物番号472の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び6-アミノ-2,2,3,3-テトラフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：10.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,



$J=2.7\text{ Hz}$ ),  $7.92$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J=2.2\text{ Hz}$ ),  $10.59$  ( $1\text{H}$ ,  $s$ ),  $11.55$  ( $1\text{H}$ ,  $s$ ).

例473：化合物番号473の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-5-クロロベンゾフェノンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：27.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$   $6.96$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J=8.7\text{ Hz}$ ),  $7.43$  ( $1\text{H}$ ,  $dd$ ,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ),  $7.49-7.56$  ( $3\text{H}$ ,  $m$ ),  $7.64-7.75$  ( $5\text{H}$ ,  $m$ ),  $8.21$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J=9.3\text{ Hz}$ ),  $11.21$  ( $1\text{H}$ ,  $s$ ),  $11.83$  ( $1\text{H}$ ,  $s$ ).

例474：化合物番号474の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブロモ-4-フルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$   $7.07$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J=9.0\text{ Hz}$ ),  $7.31-7.38$  ( $1\text{H}$ ,  $m$ ),  $7.51$  ( $1\text{H}$ ,  $dd$ ,  $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$ ),  $7.72$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J=8.1, 3.0\text{ Hz}$ ),  $8.00$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J=3.0\text{ Hz}$ ),  $8.23$  ( $1\text{H}$ ,  $dd$ ,  $J=9.3, 5.4\text{ Hz}$ ),  $10.70$  ( $1\text{H}$ ,  $s$ ),  $12.24$  ( $1\text{H}$ ,  $s$ ).

例475：化合物番号475の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ヘキシルオキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：74.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$   $0.88$  ( $3\text{H}$ ,  $t$ ,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $1.28-1.46$  ( $6\text{H}$ ,  $m$ ),  $2.49-2.52$  ( $2\text{H}$ ,  $m$ ),  $3.95$  ( $2\text{H}$ ,  $t$ ,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $6.91-6.96$  ( $2\text{H}$ ,  $m$ ),  $7.00$  ( $1\text{H}$ ,  $d$ ,  $J=8.8\text{ Hz}$ ),  $7.46$  ( $1\text{H}$ ,  $dd$ ,  $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$ ),  $7.55$

-7.61 (2H, m), 8.00 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 10.31 (1H, s), 12.03 (1H, s).

例476：化合物番号476の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,2-ビス(3-アミノフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：64.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.99 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.45 (2H, dd,  $J=8.8, 2.6$  Hz), 7.50 (2H, t,  $J=8.4$  Hz), 7.86 (2H, d,  $J=2, 6$  Hz), 7.88-7.91 (4H, m), 10.53 (2H, s), 11.56 (2H, s).

例477：化合物番号477の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4,5-トリクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：38.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.49 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.41 (1H, br. s), 8.63 (1H, s), 11.42 (1H, s).

例478：化合物番号478の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-イソプロピルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：55.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.22 (6H, d, 6.9 Hz), 2.76-2.94 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 7.29 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=8.6, 2.6$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.9$  Hz),

7. 57 (1H, s), 7. 98 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 10. 37 (1H, s), 11. 90 (1H, br s).

例479：化合物番号479の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45. 6%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7. 03 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7. 47 (1H, dd,  $J=8.6, 2.6$  Hz), 7. 83 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 7. 84 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7. 92 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 10. 71 (1H, s), 11. 59 (1H, br s).

例480：化合物番号480の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：97. 1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7. 03 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 48 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7. 56-7. 63 (2H, m), 7. 88 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 7. 95-8. 02 (1H, m), 8. 20-8. 21 (1H, m), 10. 62 (1H, s), 11. 57 (1H, s).

例481：化合物番号481の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 4-ジメトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73. 3%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3. 75 (3H, s), 3. 76 (3H, s), 6. 95 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7. 01 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7. 24 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7. 38 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7. 47 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 8. 00 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 10. 30 (1H, s), 12. 01 (1H, s).

## 例 482 : 化合物番号 482 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 4-アミノフェニル酢酸 エチルエステルを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 66.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.19 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3.64 (2H, s), 4.08 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=8.7$ , 3.0 Hz), 7.64 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.40 (1H, s), 11.87 (1H, s).

## 例 483 : 化合物番号 483 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 3-[(トリフルオロメチル) スルファニル] アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 67.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.01 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, dd,  $J=8.9$ , 2.3 Hz), 7.47-7.53 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, dt,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 2.0 Hz), 7.88 (1H, br s), 7.92 (1H, s), 11.64 (1H, s).

## 例 484 : 化合物番号 484 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 4-[(トリフルオロメチル) スルファニル] アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 63.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.01 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, dd,  $J=8.9$ , 2.3 Hz), 7.50 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.70 (4H, s), 7.90 (1H, br s), 11.60 (1H, s).

## 例 485 : 化合物番号 485 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(トリフルオロメタンスルホニル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：38.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.80 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.12 (2H, d,  $J=9.4\text{ Hz}$ ), 8.17 (2H, d,  $J=9.4\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, s), 10.95 (1H, s), 11.37 (1H, br s).

例486：化合物番号486の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3,4-ジフルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.39-7.51 (3H, m), 7.85-7.93 (2H, m), 10.51, (1H, s), 11.60 (1H, s).

例487：化合物番号487の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-エチルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：35.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  4.22 (1H, s), 7.02 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, s), 7.91 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 10.46 (1H, s), 11.69 (1H, br s).

例488：化合物番号488の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(sec-ブチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.77 (3H, t, 7.4 Hz), 1.19 (3H, d, 6.9 Hz), 1.50–1.61 (2H, m), 2.52–2.62 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 10.36 (1H, s), 11.94 (1H, br s).

例489：化合物番号489の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-クロロ-4-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.98 (2H, t,  $J=9.2$  Hz), 7.38–7.44 (2H, m), 7.47 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 7.73 (1H, br s), 11.81 (1H, s).

例490：化合物番号490の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノベンゾフェノンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：34.3%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J=9.1, 2.6$  Hz), 7.52–7.62 (4H, m), 7.68–7.79 (3H, m), 7.93 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 8.16 (1H, s), 10.60 (1H, s), 11.68 (1H, br s).

例491：化合物番号491の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-メトキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：23.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.76 (3H, s), 6.69–6.75 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.25–7.28 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.47 (1H, dd,  $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 10.39 (1H, s), 11.81 (1H, brs).

例492: 化合物番号492の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4'-アミノアセトアニリドを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 36.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.50 (3H, s), 7.01 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 7.61 (2H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 9.95 (1H, s), 10.38 (1H, s), 11.99 (1H, brs).

例493: 化合物番号493の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及びスルファニルアミドを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 25.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.31 (2H, s), 7.47 (1H, dd,  $J=8.9, 2.3\text{ Hz}$ ), 7.81 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.89 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.89 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 10.70 (1H, s), 11.55 (1H, brs).

例494: 化合物番号494の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-(4-アミノフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。(後述する例498、化合物番号498の化合物と

の混合物を分離して得た。)

収率：11.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.68 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.85 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.69 (1H, s), 10.62 (1H, s).

例495：化合物番号495の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-クロロ-4-ニトロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：39.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, dd,  $J=2.6, 8.9\text{ Hz}$ ), 8.39 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 8.73 (1H, d,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 8.76 (1H, br. s), 11.22 (1H, s).

例496：化合物番号496の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4-ジフルオロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.05 (1H, dd,  $J=1.7, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, dt,  $J=1.7, 9.2\text{ Hz}$ ), 7.41 (1H, dd,  $J=2.3, 8.9, 9.2\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, dt,  $J=2.3, 8.9\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, dd,  $J=8.9, 15.1\text{ Hz}$ ), 10.59 (1H, s), 12.13 (1H, s).

例497：化合物番号497の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(ジフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。



収率：85.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.01 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, t,  $J=74.2\text{ Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.74 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 10.47 (1H, s), 11.80 (1H, br s).

例498：化合物番号498の化合物の製造

前述した例494において、化合物番号494の化合物との混合物を分離して得た。

収率：11.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$ ), 7.83 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.95 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 10.71 (1H, s).

例499：化合物番号499の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(メチルスルファニル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.49 (3H, s), 7.00-7.05 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.31 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.44-7.49 (1H, m), 7.68 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 10.47 (1H, s).

例500：化合物番号500の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-メタンスルホニルアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：28.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.20 (3H, s), 7.03 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.3, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.92 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.98 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 10.75 (1H, s), 11.45 (1H, br s).

例501: 化合物番号501の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-メチルベンゾフェノンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 8.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.50 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, dd,  $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.48-7.64 (4H, m), 7.72 (2H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 8.57 (1H, s), 12.18 (1H, s), 12.34 (1H, br. s).

例502: 化合物番号502の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-N-ブチルベンゼンスルホンアミドを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 46.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.80 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.17-1.41 (4H, m), 2.73-2.80 (2H, m), 7.03 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.9, 2.0\text{ Hz}$ ), 7.53-7.64 (2H, m), 7.87-7.92 (1H, m), 7.92 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, s), 10.62 (1H, s), 11.63 (1H, s).

例503: 化合物番号503の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(ベンジルオキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：68.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  5.11 (2H, s), 6.79–6.83 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.27–7.49 (9H, m), 7.93 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 10.40 (1H, s), 11.79 (1H, b r s).

例504：化合物番号504の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及びN-(4-アミノフェニル)-4-メチルベンゼンスルホンアミドを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：40.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.33 (3H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.07 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, dd,  $J=8.6, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.14 (1H, s), 10.33 (1H, s), 11.81 (1H, b r s).

例505：化合物番号505の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-(モルホリノ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：29.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.09 (4H, t,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 3.74 (4H, t,  $J=4.6\text{ Hz}$ ), 6.94–7.01 (3H, m), 7.46 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 10.29 (1H, s), 12.10 (1H, b r s).

例506：化合物番号506の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(tert-ブチル)アニリンを

用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：76.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (9H, s), 6.99 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.24–7.28 (1H, m), 7.32–7.35 (1H, m), 7.40 (1H, dd,  $J=8.9, 2.3\text{ Hz}$ ), 7.46–7.50 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, br s), 11.94 (1H, s).

例507：化合物番号507の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(5-メチルフラン-2-イル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：61.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 6.22–6.23 (1H, m), 6.81 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.36–7.51 (3H, m), 7.58–7.61 (1H, m), 7.99–8.01 (2H, m), 10.49 (1H, s), 11.85 (1H, br s).

例508：化合物番号508の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(1-ヒドロキシエチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：37.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.80 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 5.33 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=8.9, 2.3\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, s), 7.96 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 10.48 (1H, s), 11.80 (1H, br s).

例509：化合物番号509の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノベンゼンスルホンアミドを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：18.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.41 (2H, s), 7.48 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.54–7.62 (2H, m), 7.84–7.88 (1H, m), 7.93 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, s), 10.64 (1H, s), 11.68 (1H, brs).

例510：化合物番号510の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-(トリフルオロメタンスルホニル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：62.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.6, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.82–7.88 (3H, m), 8.23–8.26 (1H, m), 8.67 (1H, s), 10.88 (1H, s), 11.45 (1H, brs).

例511：化合物番号511の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：17.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.26–7.31 (1H, m), 7.44 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.41 (1H, brs), 8.42 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 11.57 (1H, s).

例512：化合物番号512の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3,4-(ジヘキシルオキシ)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：60.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.91 (6H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.34–1.61 (12H, m), 1.76–1.89 (4H, m), 3.97–4.04 (4H, m), 6.88 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 6.97–7.00 (2H, m), 7.22 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=8.9, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, s), 11.97 (1H, s).

例513：化合物番号513の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 4-ジクロロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：16.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.61–7.70 (2H, m), 7.86 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 10.56 (1H, s), 11.53 (1H, s).

例514：化合物番号514の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-ヘキシルオキシアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  0.89 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.28–1.47 (6H, m), 1.67–1.76 (2H, m), 3.95 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 6.69–6.73 (1H, m), 7.01 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.21–7.28 (2H, m), 7.39–7.40 (1H, m), 7.67 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 10.34 (1H, s), 11.80 (1H, s).

例515：化合物番号515の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び5-エトキシ-4-フルオロ-2-ニ

トロアニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：20.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.43 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.27 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 8.57 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 12.16 (1H, s), 12.26 (1H, s).

例516：化合物番号516の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-ヒドロキシ-3-メチル-1-ナフチルアミンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：5.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.38 (3H, s), 7.03 (1H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.43 (2H, s), 7.46 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.50-7.54 (2H, m), 7.67 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=6.0, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, brs), 8.18 (1H, dd,  $J=6.0, 3.6\text{ Hz}$ ), 11.98 (1H, brs).

例517：化合物番号517の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献：国際公開第99/65449号パンフレット

例518：化合物番号518の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献：国際公開第99/65449号パンフレット

例519：化合物番号519の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献：国際公開第99/65449号パンフレット

例520：化合物番号520の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献：国際公開第 99/65449 号パンフレット

例 521：化合物番号 521 の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献：国際公開第 99/65449 号パンフレット

例 522：化合物番号 522 の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献：国際公開第 99/65449 号パンフレット

例 523：化合物番号 523 の化合物の製造

本化合物は公知化合物である。

製造法が記載された文献：国際公開第 99/65449 号パンフレット

例 524：化合物番号 524 の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 4-アミノビフェニルを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：52.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.33–7.38 (1H, m), 7.44–7.51 (3H, m), 7.67–7.72 (4H, m), 7.82 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 10.49 (1H, s), 11.84 (1H, s).

例 525：化合物番号 525 の化合物の製造

5-スルフォサリチル酸 (218 mg, 1 mmol)、3,5-ビス (トリフルオロメチル) アニリン (229 mg, 1 mmol)、三塩化リン (88  $\mu\text{L}$ , 1 mmol)、オルト-キシレン (5 mL) の混合物を 3 時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1) で精製して、標題化合物の白色固体 (29 mg, 9.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.15 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.65 (2H, s), 7.73 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.82 (1H,



dd,  $J=8.7, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 8.38 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.15 (1H, brs).

例526：化合物番号526の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2,4-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：6.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.03 (1H, dd,  $J=8.7, 0.6\text{ Hz}$ ), 7.43–7.48 (2H, m), 7.91 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.49 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 11.26 (1H, s).

例527：化合物番号527の化合物の製造

原料として、3-フェニルサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：64.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.12 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, tt,  $J=7.5, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.43–7.48 (2H, m), 7.56–7.60 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.07, (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 8.48 (2H, s), 11.00 (1H, s), 12.16 (1H, s).

例528：化合物番号528の化合物の製造

原料として、4-フルオロサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：65.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.81–6.90 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.93–7.98 (1H, m), 8.45 (2H, s), 10.78 (1H, s), 11.81 (1H, s).

例529：化合物番号529の化合物の製造

前述した例471において、化合物番号471の化合物との混合物を分離して得た。

収率：9.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.16 (3H, s), 2.34 (3H, s), 6.69 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 6.76 (1H, br s), 6.95 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.97 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, s).

例530：化合物番号530の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノ-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：75.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.13 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, dd,  $J=8.4, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, t,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 8.75 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 11.25 (1H, s), 12.45 (1H, s).

例531：化合物番号531の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-[2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ベンゾニトリルを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：11.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.88 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.19 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.33 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$ ), 7.46 (1H, dd,  $J=8.9, 1.9\text{ Hz}$ ), 7.76 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,

$J = 2.7 \text{ Hz}$ ),  $8.96 (1\text{H}, s)$ .

例532：化合物番号532の化合物の製造

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-4-(4-メトキシフェノキシ)ベンゾトリフルオライドを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.1%

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) : \delta \quad 3.85 (3\text{H}, s) \quad 6.81 (1\text{H}, d, J = 8.5 \text{ Hz}), \quad 6.97-7.02 (3\text{H}, m), \quad 7.08 (2\text{H}, d, J = 8.8 \text{ Hz}), \quad 7.30 (1\text{H}, m), \quad 7.40 (1\text{H}, dd, J = 8.8, 1.9 \text{ Hz}), \quad 7.45 (1\text{H}, d, J = 2.2 \text{ Hz}), \quad 8.70 (1\text{H}, s), \quad 8.78 (1\text{H}, d, J = 1.6 \text{ Hz}), \quad 11.76 (1\text{H}, s).$

例533：化合物番号533の化合物の製造

原料として、サリチル酸、及び2,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：47.8%

$^1\text{H-NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) : \delta \quad 7.00-7.06 (2\text{H}, m), \quad 7.48 (1\text{H}, dt, J = 1.5, 7.5 \text{ Hz}), \quad 7.74 (1\text{H}, d, J = 8.4 \text{ Hz}), \quad 8.01-8.08 (2\text{H}, m), \quad 8.79 (1\text{H}, s), \quad 11.09 (1\text{H}, s), \quad 12.03 (1\text{H}, s).$

例534：化合物番号534の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾール

原料として、2',4'-ジクロロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例395(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：97.1%

$^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3) : \delta \quad 5.01 (2\text{H}, s), \quad 7.09 (1\text{H}, s), \quad 7.28 (1\text{H}, dd, J = 8.4, 2.1 \text{ Hz}), \quad 7.45 (1\text{H}, d, J = 2.1 \text{ Hz}), \quad 7.82 (1\text{H}, d, J = 8.4 \text{ Hz}).$

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物番号534)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：8.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.50-7.55 (2H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 7.91 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 11.87 (1H, br s), 12.09 (1H, br s).

例535：化合物番号535の化合物の製造

原料として、3-イソプロピルサリチル酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：99.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.44 (1H, Hept,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.69 (1H, s), 8.13 (3H, s), 11.88 (1H, s).

例536：化合物番号536の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンズアミド (化合物番号535; 100mg, 0.26mmol) の四塩化炭素 (5mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、臭素 (14.4  $\mu\text{L}$ , 0.28mmol) 及び鉄粉 (1.7mg, 0.03mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで晶析して、標題化合物の白色固体 (110mg, 91.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25 (6H, d,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 3.3

9 (1H, Hept,  $J=6.9$  Hz), 7.49–7.51 (2H, m), 7.71 (1H, brs), 8.11–8.14 (3H, m), 11.81 (1H, brs).

例537：化合物番号537の化合物の製造

N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-3-メチルベンズアミド(化合物番号328; 150 mg, 0.41 mmol)のメタノール/水(3:1)混合溶液(5 mL)に、N-ブromoコハク酸イミド(88.2 mg, 0.50 mmol)を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製して、標題化合物の白色粉末(167 mg, 91.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.28 (3H, s), 7.47 (1H, s), 7.50 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.71 (1H, s), 8.08 (1H, brs), 8.13 (2H, s), 11.71 (1H, s).

例538：化合物番号538の化合物の製造

(1) 1-(3-ニトロフェニル)-5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール

4,4,4-トリフルオロ-1-フェニル-1,3-ブタンジオン(432.3 mg, 2 mmol)、3-ニトロフェニルヒドラジン塩酸塩(379.2 mg, 2 mmol)、濃塩酸(0.2 mL)、エタノール(8 mL)の混合物を2時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、水にあげ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1→3:1)で精製して、標題化合物の薄黄白色粉末(631.5 mg, 94.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.80 (1H, s), 7.23–7.26 (2

H, m), 7.35–7.45 (3H, m), 7.54 (1H, t,  $J=8.4$  Hz), 7.63 (1H, ddd,  $J=8.1, 1.8, 1.2$  Hz), 8.19–8.25 (2H, m).

(2) 1-(3-アミノフェニル)-5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール

1-(3-ニトロフェニル)-5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール (0.59 g, 1.77 mmol)、5%パラジウム炭素 (0.06 g) に酢酸 (3 mL)、エタノール (2 mL) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間水素添加した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製して、標題化合物の白色固体 (491.1 mg, 91.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.78 (2H, s), 6.54 (1H, ddd,  $J=7.8, 1.8, 0.6$  Hz), 6.65 (1H, ddd,  $J=8.4, 2.4, 0.9$  Hz), 6.73–6.75 (2H, m), 7.07 (1H, t,  $J=8.1$  Hz), 7.24–7.36 (5H, m).

(3) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-{3-[5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル}ベンズアミド (化合物番号538)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び1-(3-アミノフェニル)-5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：74.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.77 (1H, s), 6.97–7.03 (2H, m), 7.27–7.45 (8H, m), 7.65 (1H, ddd,  $J=8.4, 2.1, 0.9$  Hz), 7.74 (1H, t,  $J=2.1$  Hz), 7.93 (1H, s), 11.63 (1H, s).

例539：化合物番号539の化合物の製造

(1) 5-(tert-ブチル)-1-(4-ニトロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール

原料として、1, 1, 1-トリフルオロ-5, 5-ジメチル-2, 4-ヘキサジオン、及び4-ニトロフェニルヒドラジン塩酸塩を用いて例538(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 94.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (9H, s), 6.51 (1H, s), 7.62 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.37 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ).

(2) 1-(4-アミノフェニル)-5-(tert-ブチル)-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール

原料として、5-(tert-ブチル)-1-(4-ニトロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)ピラゾールを用いて例538(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 98.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.20 (9H, s), 4.00 (2H, br), 6.40 (1H, s), 6.69 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.14 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ).

(3) N-{4-[5-(tert-ブチル)-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル}-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号539)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び1-(5-アミノフェニル)-5-(tert-ブチル)-3-(トリフルオロメチル)ピラゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 57.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (9H, s), 6.47 (1H, s), 7.00 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.40-7.44 (3H, m), 7.57 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.72 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 8.

1.5 (1H, s), 11.58 (1H, s).

例540：化合物番号540の化合物の製造

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-3-フェニルベンズアミド(化合物番号527)を用いて例537と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：67.5%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.36-7.50 (3H, m), 7.55-7.59 (2H, m), 7.71 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, brs), 8.28 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.45 (2H, s), 11.06 (1H, brs), 12.16 (1H, brs).

例541：化合物番号541の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(3, 4-ジクロロフェニル)チアゾール

原料として、3', 4'-ジクロロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例395(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.8%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.17 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.62 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(3, 4-ジクロロフェニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド(化合物番号541)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(3, 4-ジクロロフェニル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：15.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 12.09 (2H, bs).



## 例542：化合物番号542の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール  
原料として、4'-(トリフルオロメチル)アセトフェノン、及びチオウレアを用いて例395(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.18 (2H, s), 7.26 (1H, s),  
7.72 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.00 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-{4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド (化合物番号542)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：16.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.09 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.  
53 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.81 (2H, d,  $J=8.4$   
 $\text{ Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, s), 8.16  
(2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 11.91 (1H, bs), 12.13 (1H,  
bs).

## 例543：化合物番号543の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-N-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル}-5-クロロベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び1-(4-アミノフェニル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 7.78 (1H, s),  
7.14 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48-7.51 (3H, m), 7.

7.7 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.25 (1H, s).

[1-(4-アミノフェニル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール:「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)」, 2000年, 第43巻, 第16号, p. 2975-2981 参照]

(2) N-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル}-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号543)

原料として、2-アセトキシ-N-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル}-5-クロロベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.04 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.84 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.94 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 10.65 (1H, s), 11.58 (1H, s).

例544: 化合物番号544の化合物の製造

(1) 3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1-(3-ニトロフェニル)ピラゾール

原料として、ヘキサフルオロアセチルアセトン、及び3-ニトロフェニルヒドラジン塩酸塩を用いて例538(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 94.0%

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ ):  $\delta$  7.16 (1H, s), 7.77 (1H, dd,  $J=8.7, 8.1$  Hz), 7.88-7.91 (1H, m), 8.42-8.45 (2H, m).

(2) 1-(3-アミノフェニル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール

原料として、3,5-ビス(トリフルオロメチル)-1-(3-ニトロフェニル)

ピラゾールを用いて例538(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.89 (2H, s), 6.77–6.87 (3H, m), 7.04 (1H, s), 7.26 (1H, t,  $J=8.7\text{ Hz}$ ).

(3) 2-アセトキシ-N-{3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル}-5-クロロベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び1-(3-アミノフェニル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：84.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.33 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.11 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.45–7.52 (2H, m), 7.67 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, s), 8.29 (1H, s).

(4) N-{3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル}-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号544)

原料として、2-アセトキシ-N-{3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル}-5-クロロベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：69.9%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.01 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.10 (1H, s), 7.34–7.37 (1H, m), 7.42 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.56 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.69–7.73 (1H, m), 7.95–7.98 (2H, m), 11.57 (1H, s).

例545：化合物番号545の化合物の製造

(1) 2-メトキシ-4-フェニル安息香酸メチル

4-クロロ-2-メトキシ安息香酸メチル (904 mg, 4.5 mmol)、フェニルボロン酸 (500 mg, 4.1 mmol)、炭酸セシウム (2.7 g, 8.2 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (29 mg, 0.04 mmol) を加え、120℃で8時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1) で精製して、標題化合物の無色油状物 (410 mg, 41.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.17 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, dd,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.31–7.50 (3H, m), 7.59–7.63 (2H, m), 7.89 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ).

(2) 2-メトキシ-4-フェニル安息香酸

2-メトキシ-4-フェニル安息香酸メチル (410 mg, 1.69 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に2規定塩酸を加え、析出した結晶を濾取して、標題化合物の粗生成物 (371 mg, 96.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.93 (3H, s), 7.29 (1H, d,  $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.40–7.53 (3H, m), 7.73–7.77 (3H, m), 12.60 (1H, s).

(3) N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル]-2-メトキシ-4-フェニルベンズアミド

原料として、2-メトキシ-4-フェニル安息香酸、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：97.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.19 (3H, s), 7.25 (1H, m), 7.38–7.53 (4H, m), 7.62–7.65 (3H, m), 8.12 (2H, s), 8.35 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 10.15 (1H, br s).

(4)  $N$ -[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-4-フェニルベンズアミド (化合物番号545)

$N$ -[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メトキシ-4-フェニルベンズアミド (100 mg, 0.24 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に1M三臭化ホウ素-ジクロロメタン溶液 (0.71 mL, 0.71 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $n$ -ヘキサン：酢酸エチル=5:1) で精製して、標題化合物の白色粉末 (69.3 mg, 71.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.20 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.39–7.51 (3H, m), 7.60–7.64 (3H, m), 7.70 (1H, br s), 8.15 (2H, s), 8.19 (1H, br s), 11.59 (1H, s).

例546：化合物番号546の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(2, 5-ジフルオロフェニル) チアゾール

原料として、2', 5'-ジフルオロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例395(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：77.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.45 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.11–7.17 (1H, m), 7.19 (2H, s), 7.28–7.36 (1H, m), 7.65–7.71 (1H, m).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ- $N$ -[4-(2, 5-ジフルオロフェニル)]

チアゾール-2-イル] ベンズアミド (化合物番号 546)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(2,5-ジフルオロフェニル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 36.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.09 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.22-7.30 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.77-7.84 (1H, m), 7.94 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 11.89 (1H, bs), 12.12 (1H, bs).

例547: 化合物番号547の化合物の製造

(1) 2-アセトキシ-4-クロロ安息香酸

原料として、4-クロロサリチル酸、濃硫酸、及び無水酢酸を用いて例34(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 88.1%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.25 (3H, s), 7.42 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 13.31 (1H, s).

(2) 2-アセトキシ-N-{4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル}-4-クロロベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-4-クロロ安息香酸、及び1-(4-アミノフェニル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ピラゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 74.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.37 (3H, s), 7.08 (1H, s), 7.23 (1H, d,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.37 (1H, dd,  $J=8.1, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.50 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.23 (1H, s).

(3) N- {4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] フェニル} -4-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号547)

原料として、2-アセトキシ-N- {4- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] フェニル} -4-クロロベンズアミドを用いて例2 (2) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 56.6%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.03-7.06 (2H, m), 7.61 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 7.89-7.95 (3H, m), 10.62 (1H, s), 11.82 (1H, s).

例548: 化合物番号548の化合物の製造

(1) 1-(4-ニトロフェニル)-5-フェニル-3-(トリフルオロメチル) ピラゾール

原料として、4, 4, 4-トリフルオロ-1-フェニル-1, 3-ブタンジオン、及び4-ニトロフェニルヒドラジン塩酸塩を用いて例538 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 95.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.80 (1H, s), 7.22-7.26 (2H, m), 7.37-7.45 (3H, m), 7.51 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 8.22 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ).

(2) 1-(4-アミノフェニル)-5-フェニル-3-(トリフルオロメチル) ピラゾール

原料として、1-(4-ニトロフェニル)-5-フェニル-3-(トリフルオロメチル) ピラゾールを用いて例538 (2) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 73.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.80 (2H, s), 6.62 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 6.72 (1H, s), 7.08 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ),

7. 22-7. 26 (2H, m), 7. 30-7. 33 (3H, m).

(3) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-{4-[5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]フェニル}ベンズアミド (化合物番号548)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び1-(4-アミノフェニル)-5-フェニル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：73.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7. 02 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7. 21 (1H, s), 7. 30-7. 42 (7H, m), 7. 47 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7. 79 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7. 89 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 10. 56 (1H, s), 11. 61 (1H, s).

例549：化合物番号549の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)チアゾール

原料として、4'-メトキシアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例395

(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：85.2%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3. 76 (3H, s), 6. 82 (1H, s), 6. 92 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7. 01 (2H, s), 7. 72 (2H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物番号549)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(4-メトキシフェニル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：16.4%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3. 80 (3H, s), 7. 01 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7. 07 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7. 50-7. 55



(2H, m), 7.86 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 11.90 (1H, bs), 12.04 (1H, bs).

例550：化合物番号550の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール原料として、3'-(トリフルオロメチル)アセトフェノン、及びチオウレアを用いて例395(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：94.1%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.19 (2H, s), 7.27 (1H, s), 7.61 (2H, dd,  $J=3.9, 1.5$  Hz), 8.07–8.13 (2H, m).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル}ベンズアミド(化合物番号550)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：31.0%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.13 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.53 (1H, dd,  $J=9.0, 2.7$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 8.00 (1H, s), 8.24–8.27 (2H, m), 12.16 (2H, bs).

例551：化合物番号551の化合物の製造

(1) 2-アミノ-4-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル)チアゾール

原料として、2', 3', 4', 5', 6'-ペンタフルオロアセトフェノン、及びチオウレアを用いて例395(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：86.7%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.19 (2H, s), 6.83 (1H, s).

(2) 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物番号551)  
原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル)チアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、  
標題化合物を得た。

収率: 23.8%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.08 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 11.85 (1H, bs), 12.15 (1H, bs).

例552: 化合物番号552の化合物の製造

2-ヒドロキシ-N-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (化合物番号533; 175mg, 0.5mmol) の四塩化炭素 (5mL) 溶液に、鉄 (3mg, 0.05mmol)、臭素 ( $129\mu\text{l}$ , 2.5mmol) を加え、 $50^\circ\text{C}$  で12時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製して、標題化合物の白色結晶 (184.2mg, 72.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.92-7.98 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ ), 8.27-8.32 (1H, m), 11.31 (1H, s).

例553: 化合物番号553の化合物の製造

原料として、2, 3-ジヒドロキシベンズアルデヒド、及び3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン (例319(1))

の化合物)を用いて例319(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 88.5%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  5.02 (2H, s), 6.88 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.00–7.04 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.03 (2H, s), 8.07 (1H, s), 9.49 (1H, s), 9.91 (1H, s).

例554: 化合物番号554の化合物の製造

5-クロロサリチルアルデヒド (157 mg, 1 mmol)、2-アミノ-4-tert-アミルフェニル フェニル エーテル (255 mg, 1 mmol)、エタノール (2 mL) の混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 100:1) で精製して、標題化合物の白色固体 (57 mg, 14.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.66 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.26 (6H, s), 1.61 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.88–6.94 (3H, m), 7.04 (1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$ ), 7.15–7.32 (7H, m), 8.61 (1H, s), 13.20 (1H, s).

例555: 化合物番号555の化合物の製造

4-クロロ-2-([2-フェノキシ-5-(tert-アミル)フェニル]イミノ)メチル)フェノール (化合物番号554; 13 mg, 0.03 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム (1.2 mg, 0.03 mmol)、メタノール (1 mL) の混合物を室温で5分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1) で精製して、標題化合物の無色油状物 (13 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.69 (3H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 1.28 (6H, s), 1.63 (2H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 4.41 (2H, s), 6.78 (1H, m), 6.93–6.83 (5H, m), 7.03 (1H, m),

7. 1 5 (2H, m), 7. 2 8 (3H, m).

#### 試験例 1：インスリン抵抗性改善試験

6 週齢の KKAy マウスを 2 週間高脂肪食負荷し、8 週齢時から被験化合物を一日一回、十日間腹腔内投与した。投与終了後ヒトインスリン (0.35mU/10uL/g) を腹腔内投与し、インスリン負荷前の血糖値を 100% として、経時的に一定量のインスリン負荷における血糖降下率を測定した。結果を下記の表に示す。

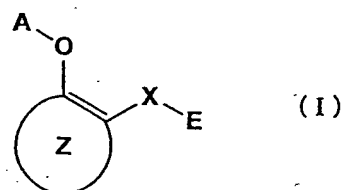
化合物番号	投与量 (mg/kg)	血糖降下率 (%)	
		20 分	80 分
—	0	21	41
5 0	5	44	57
	30	63	73
1 9 5	5	61	55
	30	70	79

#### 産業上の利用可能性

本発明の医薬はインシュリン抵抗性改善作用を有しており、糖尿病及びその合併症の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 下記一般式 (I) :



(式中、

Xは、主鎖の原子数が2ないし5である連結基（該連結基は置換基を有していてもよい）を表し、

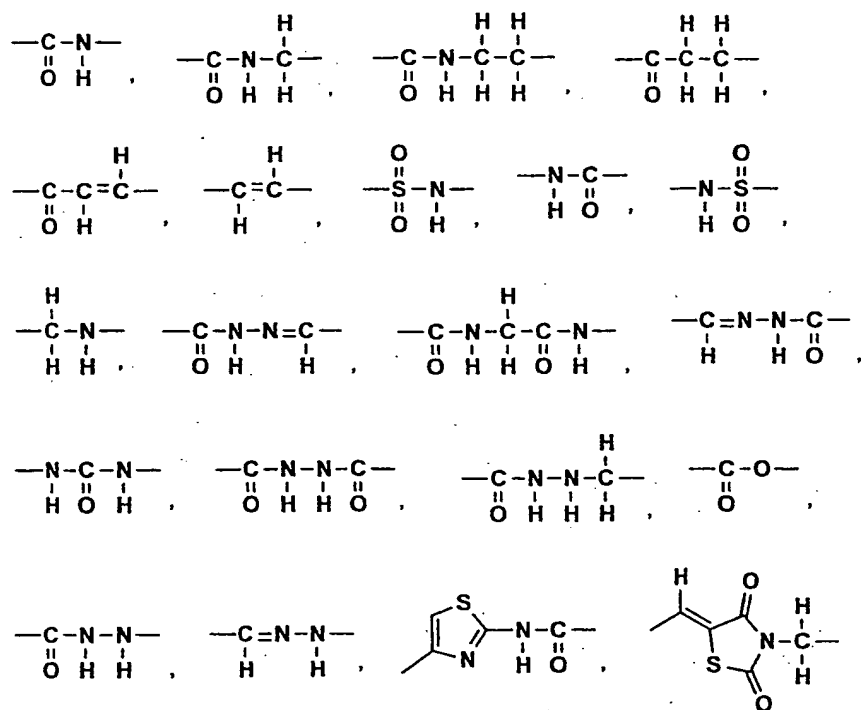
Aは、水素原子又はアセチル基を表し、

Eは、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を表し、

環Zは、式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいアレーン、又は式-O-A（式中、Aは上記定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは上記定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいヘテロアレーンを表す）で表される化合物及び薬理的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む、糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のための医薬。

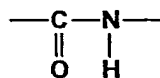
2. Xが、下記連結基群 $\alpha$ より選択される基（該基は置換基を有していてもよい）である請求の範囲第1項に記載の医薬。

[連結基群 $\alpha$ ] 下記式：



(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する)

3. X が、下記式：



(式中、左側の結合手が環 Z に結合し右側の結合手が E に結合する) で表される基 (該基は置換基を有していてもよい) である請求の範囲第 2 項に記載の医薬。

4. A が、水素原子である請求の範囲第 1 項ないし第 3 項のいずれか 1 項に記載の医薬。

5. 環 Z が、 $C_6 \sim C_{10}$  のアレーン (該アレーンは、式  $\text{---O---A}$  (式中、A は一般式 (I) における定義と同義である) 及び式  $\text{---X---E}$  (式中、X 及び E は一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他に更に置換基を有していてもよい)、又は 5 ないし 13 員のヘテロアレーン (該ヘテロアレーンは、式  $\text{---O---A}$  (式中、A は一般式 (I) における定義と同義である) 及び式  $\text{---X---E}$  (式中、X 及び E は一般式 (I) における定義と同義である) で表される基の他に更に置換基を有していてもよい) である請求の範囲第 1 項ないし第 4 項のいずれか

1 項に記載の医薬。

6. 環 Z が、下記環群  $\beta$  :

[環群  $\beta$ ] ベンゼン環、ナフタレン環、チオフェン環、ピリジン環、インドール環、キノキサリン環、及びカルバゾール環

より選択される環（該環は、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよい）である請求の範囲第5項に記載の医薬。

7. 環 Z が、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他に更に置換基を有していてもよいベンゼン環である請求の範囲第6項に記載の医薬。

8. 環 Z が、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他にハロゲン原子を更に有するベンゼン環である請求の範囲第7項に記載の医薬。

9. 環 Z が、式-O-A（式中、Aは一般式（I）における定義と同義である）及び式-X-E（式中、X及びEは一般式（I）における定義と同義である）で表される基の他に置換基を更に有していてもよいナフタレン環である請求の範囲第6項に記載の医薬。

10. Eが、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基、又は置換基を有していてもよい5ないし13員のヘテロアリール基である請求の範囲第1項ないし第9項のいずれか1項に記載の医薬。

11. Eが、置換基を有していてもよいフェニル基である請求の範囲第10項に記載の医薬。

12. Eが、3, 5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基である請求の範囲第11項に記載の医薬。

13. Eが、置換基を有していてもよい5員のヘテロアリアル基である請求の範囲第10項に記載の医薬。

14 インスリン抵抗性改善作用、高インスリン血症改善作用、及び／又は高血糖改善作用を有する請求の範囲第1項ないし第13項のいずれか1項に記載の医薬。



From the INTERNATIONAL BUREAU

**PCT**

**NOTIFICATION OF TRANSMITTAL  
OF COPIES OF TRANSLATION  
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

(PCT Rule 72.2)

To:

SIKS & CO.  
8th Floor, Kyobashi-Nisshoku Bldg., 8-7, Kyobashi  
1-chome  
Chuo-ku, Tokyo 104-0031  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 02 December 2004 (02.12.2004)	
Applicant's or agent's file reference A31326M	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
International application No. PCT/JP2003/007131	International filing date (day/month/year) 05 June 2003 (05.06.2003)
Applicant INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC. et al	

**1. Transmittal of the translation to the applicant.**

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

**2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.**

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

AZ, CA, CH, CN, CO, EP, GH, KG, KR, MK, MZ, RO, RU, TM

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

**3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).**

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  Yoshiko Kuwahara
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Facsimile No.+41 22 338 90 90

**Translation**

**PATENT COOPERATION TREATY**

**PCT**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

(PCT Article 36 and Rule 70)



Applicant's or agent's file reference A31326M	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/007131	International filing date (day/month/year) 05 June 2003 (05.06.2003)	Priority date (day/month/year) 05 June 2002 (05.06.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/055, 31/121, 31/15, 31/166, 31/167, 31/17, 31/18, 31/185, 31/194, 31/216, 31/222, 31/235, 31/275, 31/341, 31/357, 31/36, 31/381, 31/40		
Applicant INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC.		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.  
  
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  
 These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:
  - I ☒ Basis of the report
  - II ☐ Priority
  - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
  - IV ☐ Lack of unity of invention
  - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
  - VI ☐ Certain documents cited
  - VII ☐ Certain defects in the international application
  - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 June 2003 (05.06.2003)	Date of completion of this report 27 October 2003 (27.10.2003)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/007131

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

- These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07131

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 1-14

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-14  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

The active ingredients of the pharmaceutical compositions of claims 1-14 include extremely wide-ranged and various types of compounds; thus it is difficult to conduct a complete investigation on all of them.

Meanwhile, the active ingredients of the pharmaceutical compositions that are fully supported in the specification in the meaning of PCT Article 6 and disclosed as in the meaning PCT Article 5 is only a small portion of the active ingredients of the pharmaceutical compositions described in the inventions of claims 1-14.

This being the case, the descriptions of claims 1-14 and the specification do not comply with the prescribed requirements to such an extent that a meaningful international search can be carried out.

Therefore, because the search of prior art documents was conducted within the scope of what is considered reasonable based on the compounds specifically described in the specification, the international preliminary examination for the inventions of claims 1-14 will be conducted in this scope.

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07131

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-14	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-14	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

- Document 1) JP, 2001-114768, A  
 2) JP, 2002-506072, A  
 3) JP, 2000-80041, A  
 4) JP, 9-169747, A  
 5) JP, 63-104912, A  
 6) JP, 11-21243, A

The inventions of claims 1-14 do not appear to be novel or to involve an inventive step based on documents 1-6 cited in the ISR. Documents 1-6 state that the compounds corresponding to the active ingredients of the drugs of the inventions of this application are used as remedies for diabetes. The inventions of this application are identical to the inventions of documents 1-6, or are something that a party skilled in the art can easily invent based on the descriptions of documents 1-6, because the compounds described in documents 1-6 and the compounds which have chemical structures similar thereto are used as remedies for diabetes.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/07131

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of Box :

Continuation of International Patent Classification

31/403, 313/4035, 43/404, 31/415, 31/4164, 31/4188, 31/421, 31/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/44,  
31/4402, 31/4406, 31/4412, 31/445, 31/4453, 31/451, 31/47, 31/495, 31/4965, 31/498, 31/505,  
31/5375, A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/50, 9/10, 9/10 101, 13/12, 17/02, 25/00, 25/28, 27/12, 43/00

特許協力条約

発信人 日本国特許庁 (国際予備審査機関)

出願人代理人  特許業務法人特許事務所サイクス  あて名  〒 104-0031  東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階	殿
---	---

PCT見解書

(法第13条)

(PCT規則66)

発送日  
(日.月.年)

05.08.03

出願人又は代理人  
の書類記号

A31326M

応答期間

上記発送日から 2 月以内

国際出願番号

PCT/JPO3/07131

国際出願日

(日.月.年) 05.06.03

優先日

(日.月.年) 05.06.02

国際特許分類 (IPC) Int.Cl. A61K31/055, 31/121, 31/15, 31/166, 31/167, 31/17, 31/18, 31/185, 31/194, 31/216, 31/222, 31/235, 31/275, 31/341, 31/357, 31/36, 31/381, 31/40,

出願人 (氏名又は名称)

株式会社医薬分子設計研究所

- これは、この国際予備審査機関が作成した 1 回目の見解書である。
- この見解書は、次の内容を含む。
  - ☒ 見解の基礎
  - ☐ 優先権
  - ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成
  - ☐ 発明の単一性の欠如
  - ☒ 法第13条 (PCT規則66.2(a)(ii)) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - ☐ ある種の引用文献
  - ☐ 国際出願の不備
  - ☐ 国際出願に対する意見
- 出願人は、この見解書に答えることが求められる。  
いつ? 上記応答期間を参照すること。この応答期間に間に合わないときは、出願人は、法第13条 (PCT規則66.2(d)) に規定するとおり、その期間の経過前に国際予備審査機関に期間延長を請求することができる。ただし、期間延長が認められるのは合理的な理由があり、かつスケジュールに余裕がある場合にに限られることに注意されたい。  
どのように? 法第13条 (PCT規則66.3) の規定に従い、答弁書及び必要な場合には、補正書を提出する。補正書の様式及び言語については、法施行規則第62条 (PCT規則66.8及び66.9) を参照すること。  
なお 補正書を提出する追加の機会については、法施行規則第61条の2 (PCT規則66.4) を参照すること。補正書及び/又は答弁書の審査官による考慮については、PCT規則66.4の2を参照すること。審査官との非公式の連絡については、PCT規則66.6を参照すること。  
応答がないときは、国際予備審査報告は、この見解書に基づき作成される。
- 国際予備審査報告作成の最終期限は、PCT規則69.2の規定により 05.10.04 である。

名称及びあて先

日本国特許庁 (IPEA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4 P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

## I. 見解の基礎

1. この見解書は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に回答するために提出された差替え用紙は、この見解書において「出願時」とする。)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき見解書を作成した。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この見解書は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))



## Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 1-14

理由:

☐ この国際出願又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

☒ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 1-14 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

請求の範囲 1-14 の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第5条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲 1-14 の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲 1-14 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、先の国際調査報告では、請求の範囲 1-14 の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行ったので、この調査の範囲で、国際予備審査を行うこととする。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、見解書を作成することができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第13条（PCT規則66.2(a)(ii)に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-14	無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-14	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-14	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明

- 文献1) JP 2001-114768 A  
 2) JP 2002-506072 A  
 3) JP 2000-80041 A  
 4) JP 9-169747 A  
 5) JP 63-104912 A  
 6) JP 11-21243 A

請求の範囲1-14の発明は、国際調査報告で引用された文献1-6により、新規性及び進歩性を有さない。文献1-6には、本願発明医薬の有効成分に該当する化合物が糖尿病治療薬として用いられる旨記載されており、本願発明は、文献1-6記載のものと同一であるか、又は、文献1-6記載の化合物と化学構造上類似する化合物を糖尿病治療薬として用いたものであるから、文献1-6の記載に基づいて当業者が容易に発明をすることができたものである。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 欄の続き

国際特許分類の続き

31/403, 313/4035, 43/404, 31/415, 31/4164, 31/4188, 31/421, 31/422, 31/426,  
31/427, 31/433, 31/44, 31/4402, 31/4406, 31/4412, 31/445, 31/4453, 31/451, 3  
1/47, 31/495, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375, A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/50,  
9/10, 9/10 101, 13/12, 17/02, 25/00, 25/28, 27/12, 43/00

## 特 許 協 力 条 約

P C T


## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)

〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 A31326M	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO3/07131	国際出願日 (日.月.年) 05.06.03	優先日 (日.月.年) 05.06.02
国際特許分類 (IPC) Int.Cl <sup>1</sup> A61K31/055, 31/121, 31/15, 31/166, 31/167, 31/17, 31/18, 31/185, 31/194, 31/216, 31/222, 31/235, 31/275, 31/341, 31/357, 31/36, 31/381, 31/40,		
出願人 (氏名又は名称) 株式会社医薬分子設計研究所		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>5</u> ページからなる。  <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。  I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 05.06.03	国際予備審査報告を作成した日 27.10.03	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 	4 P 8615
電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

## Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 1-14

理由:

- ☐ この国際出願又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

- ☒ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 1-14 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

請求の範囲 1-14 の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第5条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲 1-14 の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲 1-14 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、先の国際調査報告では、請求の範囲 1-14 の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行ったので、この調査の範囲で、国際予備審査を行うこととする。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 \_\_\_\_\_ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査を行うことができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-14	無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-14	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-14	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

- 文献1) JP 2001-114768 A  
2) JP 2002-506072 A  
3) JP 2000-80041 A  
4) JP 9-169747 A  
5) JP 63-104912 A  
6) JP 11-21243 A

請求の範囲1-14の発明は、国際調査報告で引用された文献1-6により、新規性及び進歩性を有さない。文献1-6には、本願発明医薬の有効成分に該当する化合物が糖尿病治療薬として用いられる旨記載されており、本願発明は、文献1-6記載のものと同一であるか、又は、文献1-6記載の化合物と化学構造上類似する化合物を糖尿病治療薬として用いたものであるから、文献1-6の記載に基づいて当業者が容易に発明をすることができたものである。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 欄の続き

## 国際特許分類の続き

31/403, 313/4035, 43/404, 31/415, 31/4164, 31/4188, 31/421, 31/422, 31/426,  
31/427, 31/433, 31/44, 31/4402, 31/4406, 31/4412, 31/445, 31/4453, 31/451, 3  
1/47, 31/495, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375, A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/50,  
9/10, 9/10 101, 13/12, 17/02, 25/00, 25/28, 27/12, 43/00



(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 12 月 18 日 (18.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/103648 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/055, 31/121, 31/15, 31/166, 31/167, 31/17, 31/18, 31/185, 31/194, 31/216, 31/222, 31/235, 31/275, 31/341, 31/357, 31/36, 31/381, 31/40, 31/403, 31/4035, 31/404, 31/415, 31/4164, 31/4188, 31/421, 31/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/44, 31/4402

京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F 株式会社医薬分子設計研究所内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒104-0031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/07131

(22) 国際出願日: 2003 年 6 月 5 日 (05.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-164524 2002 年 6 月 5 日 (05.06.2002) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社 医薬分子設計研究所 (INSTITUTE OF MEDICINAL MOLECULAR DESIGN, INC.) [JP/JP]; 〒113-0033 東京都文京区本郷5丁目24番5号 角川本郷ビル4F Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

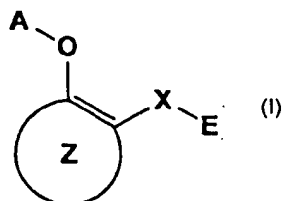
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 武藤 進 (MUTO, Susumu) [JP/JP]; 〒184-0003 東京都小金井市 緑町1-6-7 メイプルコーポB202 Tokyo (JP). 板井 昭子 (ITAI, Akiko) [JP/JP]; 〒113-0033 東京都文

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THERAPEUTIC DRUG FOR DIABETES

(54) 発明の名称: 糖尿病治療薬



(57) Abstract: A medicine for the prevention of and/or treatments for diabetes or complications of diabetes, which contains as an active ingredient a substance selected from the group consisting of a compound represented by the following general formula (I): (I) [wherein X represents a connecting group in which the main chain has 2 to 5 atoms (the group has been optionally substituted); A represents hydrogen or acetyl; E represents optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and ring Z represents either arene which may have one or more substituents besides the groups represented by the formula -O-A (wherein A has the same meaning as defined above) and the formula -X-E (wherein X and E have the same meanings as defined above) or heteroarene

which may have one or more substituents besides the groups represented by the formula -O-A (wherein A has the same meaning as defined above) and the formula -X-E (wherein X and E have the same meanings as defined above)], pharmacologically acceptable salts thereof, and hydrates and solvates of these.

[続葉有]

**Family list**

5 family members for:

**AU2003242137**

Derived from 5 applications.

[Back to AU2003242](#)

- 1 THERAPEUTIC DRUG FOR DIABETES  
Publication info: **AU2003242137 A1** - 2003-12-22
- 2 THERAPEUTIC DRUG FOR DIABETES  
Publication info: **CA2488342 A1** - 2003-12-18
- 3 Therapeutic drug for diabetes  
Publication info: **CN1658850 A** - 2005-08-24
- 4 THERAPEUTIC DRUG FOR DIABETES  
Publication info: **EP1510207 A1** - 2005-03-02
- 5 THERAPEUTIC DRUG FOR DIABETES  
Publication info: **WO03103648 A1** - 2003-12-18

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07131

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/055, 31/121, 31/15, 31/166, 31/167, 31/17, 31/18,  
31/185, 31/194, 31/216, 31/222, 31/235, 31/275, 31/341,  
31/357, 31/36, 31/381, 31/40, 31/403, 31/4035, 43/404,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/055, 31/121, 31/15, 31/166, 31/167, 31/17, 31/18,  
31/185, 31/194, 31/216, 31/222, 31/235, 31/275, 31/341,  
31/357, 31/36, 31/381, 31/40, 31/403, 31/4035, 43/404,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-114768 A (Pfizer Products Inc.), 24 April, 2001 (24.04.01), Full text & EP 1088819 A	1-14
X	JP 2002-506072 A (Novo Nordisk A/S), 26 February, 2002 (26.02.02), Full text & EP 1080095 A	1-14
X	JP 2000-80041 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 21 March, 2000 (21.03.00), Full text (Family: none)	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 July, 2003 (17.07.03)

Date of mailing of the international search report  
05 August, 2003 (05.08.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P 9-169747 A (杏林製菓株式会社) 1997. 0 6. 30, 文献全体 (ファミリーなし)	1-14
X	J P 63-104912 A (株式会社津村順天堂) 1988. 05. 10, 文献全体 (ファミリーなし)	1-14
X	J P 11-21243 A (田辺製菓株式会社) 1999. 0 1. 26, 文献全体 (ファミリーなし)	1-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07131

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-14  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
(See extra sheet)
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07131

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/415, 31/4164, 31/4188, 31/421, 31/422, 31/426, 31/427,  
31/433, 31/44, 31/4402, A61K31/4406, 31/4412, 31/445, 31/4453,  
31/451, 31/47, 31/495, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375,  
A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/50, 9/10, 13/12, 17/02, 25/00, 25/28,  
27/12, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 31/415, 31/4164, 31/4188, 31/421, 31/422, 31/426, 31/427,  
31/433, 31/44, 31/4402, A61K31/4406, 31/4412, 31/445, 31/4453,  
31/451, 31/47, 31/495, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The active ingredients in the medicinal compositions of claims 1-14 involve an extremely wide range of various compounds. It is hence difficult to make a complete search for all of them. On the other hand, the active ingredients which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the description in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the active ingredients for the medicinal compositions of claims 1-14.

Consequently, claims 1-14 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

In this international search report, a search with respect to claims 1-14 was hence made for compounds specified in the description through prior art documents within the range of a reasonable burden.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl <sup>1</sup> A61K31/055, 31/121, 31/15, 31/166, 31/167, 31/17, 31/18, 31/185, 31/194, 31/216, 31/222, 31/235, 31/275, 31/341, 31/357, 31/36, 31/381, 31/40, 31/403, 31/4035, 43/404, 31/415, 31/4164, 31/4188, 31/421, 31/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/44, 31/4402		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl <sup>1</sup> A61K31/055, 31/121, 31/15, 31/166, 31/167, 31/17, 31/18, 31/185, 31/194, 31/216, 31/222, 31/235, 31/275, 31/341, 31/357, 31/36, 31/381, 31/40, 31/403, 31/4035, 43/404, 31/415, 31/4164, 31/4188, 31/421, 31/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/44, 31/4402		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P 2001-114768 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2001.04.24, 文献全体 & EP 1088819 A	1-14
X	J P 2002-506072 A (ノボ ノルディスク アクティールズカブ) 2002.02.26, 文献全体 & EP 1080095 A	1-14
X	J P 2000-80041 A (田辺製薬株式会社) 2000.03.21, 文献全体 (ファミリーなし)	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 17.07.03	国際調査報告の発送日 05.08.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一	4P 8615
電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07131

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 9-169747 A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 June, 1997 (30.06.97), Full text (Family: none)	1-14
X	JP 63-104912 A (Tsumura Juntendo Co., Ltd.), 10 May, 1988 (10.05.88), Full text (Family: none)	1-14
X	JP 11-21243 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 26 January, 1999 (26.01.99), Full text (Family: none)	1-14



## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-14 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

## 別紙参照

3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 特 許 協 力 条 約

## P C T

## 国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第 40、41 条)  
[PCT 18 条、PCT 規則 43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 A 3 1 3 2 6 M	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記 5 を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 0 3 / 0 7 1 3 1	国際出願日 (日.月.年) 0 5 . 0 6 . 0 3	優先日 (日.月.年) 0 5 . 0 6 . 0 2
出願人 (氏名又は名称) 株式会社医薬分子設計研究所		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第 41 条 (PCT 18 条) の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された磁気ディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第 47 条 (PCT 規則 38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1-14 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

別紙参照

3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl <sup>1</sup> A61K31/055, 31/121, 31/15, 31/166, 31/167, 31/17, 31/18, 31/185, 31/194, 31/216, 31/222, 31/235, 31/275, 31/341, 31/357, 31/36, 31/381, 31/40, 31/403, 31/4035, 43/404, 31/415, 31/4164, 31/4188, 31/421, 31/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/44, 31/4402		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl <sup>1</sup> A61K31/055, 31/121, 31/15, 31/166, 31/167, 31/17, 31/18, 31/185, 31/194, 31/216, 31/222, 31/235, 31/275, 31/341, 31/357, 31/36, 31/381, 31/40, 31/403, 31/4035, 43/404, 31/415, 31/4164, 31/4188, 31/421, 31/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/44, 31/4402		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2001-114768 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2001. 04. 24, 文献全体 & EP 1088819 A	1-14
X	JP 2002-506072 A (ノボ ノルディスク アクティールスキャプ) 2002. 02. 26, 文献全体 & EP 1080095 A	1-14
X	JP 2000-80041 A (田辺製薬株式会社) 2000. 03. 21, 文献全体 (ファミリーなし)	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 17. 07. 03		国際調査報告の発送日 05.08.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P 9-169747 A (杏林製菓株式会社) 1997. 06. 30, 文献全体 (ファミリーなし)	1-14
X	J P 63-104912 A (株式会社津村順天堂) 1988. 05. 10, 文献全体 (ファミリーなし)	1-14
X	J P 11-21243 A (田辺製菓株式会社) 1999. 01. 26, 文献全体 (ファミリーなし)	1-14

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K31/4406, 31/4412, 31/445, 31/4453, 31/451, 31/47, 31/495, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375, A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/50, 9/10, 13/12, 17/02, 25/00, 25/28, 27/12, 43/00

## B. 調査を行った分野

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K31/4406, 31/4412, 31/445, 31/4453, 31/451, 31/47, 31/495, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375

## 第 I 欄の 2. について

請求の範囲 1-14 の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第 5 条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲 1-14 の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲 1-14 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、請求の範囲 1-14 の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行った。

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K31/4406, 31/4412, 31/445, 31/4453, 31/451, 31/47, 31/495, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375, A61P3/04, 3/06, 3/10, 5/50, 9/10, 13/12, 17/02, 25/00, 25/28, 27/12, 43/00

## B. 調査を行った分野

Int. Cl.<sup>7</sup> A61K31/4406, 31/4412, 31/445, 31/4453, 31/451, 31/47, 31/495, 31/4965, 31/498, 31/505, 31/5375

## 第 I 欄の 2. について

請求の範囲 1-14 の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第 5 条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲 1-14 の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲 1-14 及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、請求の範囲 1-14 の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行った。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**